

**ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE RENALER UND
EXTRARENALER AZOTÄMIEN
DURCH BLUTCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN**

- Untersuchungen über das Verhalten von Harnstoff,
Harnsäure, Kreatinin, Xanthoprotein, Indikan und
anorganischem Phosphat im Serum bei renalen
und extrarenalen Azotämien -**

Artur Beinhauer

1964

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main

(Direktor : Prof. Dr. F. Hoff)

ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE RENALER UND EXTRARENALER
AZOTÄMIEN DURCH BLUTCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN

- Untersuchungen über das Verhalten von Harnstoff, Harnsäure,
Kreatinin, Xanthoprotein, Indikan und anorganischem Phosphat
im Serum bei renalen und extrarenalen Azotämien -

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe - Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Artur B e i n h a u e r

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1964

Dekan : Prof. Dr. J. Frey
Referent : Prof. Dr. R. Heintz
Korreferent : Prof. Dr. J. Frey
Mündliche Prüfung : 29. April 1964



I N H A L T

	Seite
I. Definition der Begriffe	5
II. Fragestellung	6
III. Methodik, Normalwerte, Streuung, Fehlerbreite	6
1. Die Kreatininbestimmung	7
2. Die Harnstoffbestimmung	11
3. Die Harnsäurebestimmung	14
4. Die Xanthoproteinbestimmung	17
5. Die Indikanbestimmung	17
6. Die Bestimmung des anorganischen Phosphates	18
IV. Eigene Untersuchungen	23
1. Allgemeines	23
2. Das Verhältnis von Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie	27
3. Das Verhältnis von Harnstoff- und Harnsäurekonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie	31
4. Das Verhältnis von Harnstoff- und Xanthoproteinkonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie	31
5. Das Verhältnis von Harnstoff- und Indikankonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie	32
6. Das Verhältnis von Harnstoff- und Phosphatkonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie	34
7. Verlaufsbeobachtungen einer extrarenalen Azotämie bei Myokardinfarkt und bei Exsikkose	35
V. Besprechung der Ergebnisse	40
VI. Zusammenfassung	51
VII. Literaturangaben	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Definition der Begriffe

Als **Azotämie** bezeichnet man eine Vermehrung des Reststickstoffes über den Normbereich hinaus. Für lange Zeit dachte man bei der Feststellung einer Azotämie allein an eine Nierenschädigung. Seit den Untersuchungen von **Blum** (6) über die Azotämie durch Kochsalzmangel ist jedoch bekannt, daß Azotämien häufiger ohne als mit Nierenkrankheiten einhergehen. Von **Reinwein** (47, 48) wurde die Bezeichnung **extrarenale Azotämie** für derartige Krankheitsbilder eingeführt; von **Nonnenbruch** (43) stammt die Bezeichnung **extrarenales Nierensyndrom**, wobei jedoch die Begriffe nicht synonym zu gebrauchen sind. Hierauf hat **Heintz** (25, 26) besonders hingewiesen. Extrarenale Azotämie bedeutet eine Reststickstofferhöhung ohne gleichzeitig vorhandene Veränderungen und auch ohne Funktionsstörung der Niere. **Heintz** unterscheidet die extrarenale Azotämie durch erhöhten Eiweißabbau im Organismus von der extrarenalen Azotämie durch vermindertes Flüssigkeitsangebot an die Nieren, sei es infolge extrarenaler Wasserverluste, sei es infolge Minderdurchblutung der Nieren bei Herz- und Kreislaufinsuffizienz. Meist wirken allerdings beide Hauptfaktoren zusammen, wenn es bei guter Nierenfunktion zu einer extrarenalen Azotämie kommt.

Unter dem extrarenalen Nierensyndrom versteht man nach der von **Nonnenbruch** gegebenen Definition eine Nierenfunktionsschädigung, die durch einen außerhalb der Niere liegenden Krankheitsprozeß verursacht wird. Darüberhinaus ist darauf hinzuweisen, daß es sich bei zahlreichen noch von **Nonnenbruch** zum extrarenalen Nierensyndrom gezählten Krankheitszuständen pathologisch-anatomisch um akute tubuläre Nekrosen handelt. Neuere pathologisch-anatomische Untersuchungen (46) ergaben nämlich bei dem sogenannten extrarenalen Nierensyndrom nicht nur Störungen der Nierenfunktion, sondern auch morphologische Veränderungen an den Nieren im Sinne von Verstopfung der Glomerula durch intrakapilläre fibrinpositive Thromben, fleckförmige oder diffuse Nekrosen der Epithelien in den Rindkanälchen oder Abflachung der Tubulusepithelien und damit hochgradige Erweiterung der Lumina vor allem der Tubuli contorti I. Ordnung. Somit ist also der Begriff des extrarenalen Nierensyndroms erheblich eingeengt worden.

Sarre (49) hält eine strenge Trennung von extrarenaler Azotämie und extrarenalem Nierensyndrom nicht für zweckmäßig, weil nach seiner Ansicht beide Formen zusammen mit sekundären Nierenfunktionsstörungen und sekundären Nierenerkrankungen ineinander übergehen und schlägt für solche Störungen den Begriff **sekundäre Nierenfunktionsstö-**

rung vor. Wollheim (64, 65) geht noch weiter und faßt jede Azotämie als primär renal bedingt auf, wobei er den Begriff tubuläre Insuffizienz aufstellt und die extrarenale Azotämie unter die zirkulatorisch bedingten Tubulärinsuffizienzen einreihet.

Wir haben uns in unserer Arbeit an die von Heintz gegebene Definition von renal und extrarenal Azotämie gehalten, wobei man sich bewußt sein muß, daß eine starre und scharfe Trennung beider Azotämieformen am Krankenbett oft nicht möglich ist. Im Hinblick auf eine klare nosologische Diagnostik und auch im Interesse einer gezielten Therapie sollte der Arzt jedoch bemüht sein, die extrarenalen Azotämien von den renal Azotämien auf dem Boden einer echten Nierenkrankheit zu trennen.

II. Fragestellung

In vielen Fällen ist es überaus schwierig, eine extrarenale von einer renal Azotämie zu trennen. Die Reststickstoffbestimmung als eine Sammelbestimmung verschiedener Substanzen führt selbst nur zur Feststellung einer Azotämie an sich. Es ergibt sich deshalb die Frage, ob nicht durch die getrennte Bestimmung der einzelnen Reststickstoff-Komponenten ein Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen renal und extrarenal Azotämie geleistet werden kann, so daß unter Umständen dem Arzt aus der Bestimmung einer oder zweier Fraktionen des Rest-N Hinweise zur Eingliederung des vorliegenden Krankheitsbildes erwachsen.

Wir haben diese Möglichkeiten überprüft und von den Reststickstoff-Komponenten Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und dazu noch Xanthoprotein und Indikan bei renal und extrarenal Azotämien untersucht. Außerdem bezogen wir in unsere Untersuchungen das anorganische Phosphat ein, für dessen Ausscheidung die Niere eine wesentliche Rolle spielt.

III. Methodik, Normalwerte, Streuung, Fehlerbreite

Zur Untersuchung der genannten Substanzen bedienten wir uns mit Ausnahme des Indikans der kolorimetrischen Methode. Das Indikan wurde mit einer Schätzungsprobe bestimmt. Die kolorimetrischen Messungen erfolgten am Photometer "Eppendorf" der Firma Netheler & Hinz, und in den Fällen Kreatinin, Harnstoff und anorganisches Phosphat zogen wir die Arbeitsanleitungen der genannten Firma mit einigen Modifikationen heran. Die Bestim-

mung der Harnsäure geschah nach Thannhauser, des Xanthoproteins nach Becher. Für die Substanzen Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und anorganisches Phosphat wurden Normalwerte, Streuung, Fehlerbreite der Methode durch blutchemische Untersuchungen bei einer Anzahl von Normalpersonen bestimmt und Eichkurven aufgestellt.

1. Die Kreatininbestimmung

Die Kreatininbestimmung erfolgte nach der Methode von F o l i n (14, 16), die sich auf die J a f f é s c h e Reaktion (33) stützt: bei Gegenwart von Pikrinsäure und Natronlauge entsteht Rotfärbung durch Bildung von alkalischem Kreatininpikrat. P o p p e r, M a n d e l und M a y e r (45) haben die Methode verbessert. Grundlage unserer Untersuchungsmethodik wurde eine weitere Modifikation, die in den Arbeitsanleitungen zum Photometer "Eppendorf" veröffentlicht ist.

Im einzelnen nahmen wir die Bestimmung wie folgt vor: 2,0 ml Serum werden in einem Zentrifugenglas mit 1,0 ml aqua dest. verdünnt und unter ständigem Rühren langsam mit 2,0 ml dreimolarer Trichloressigsäure versetzt. Nach gründlicher Durchmischung und drei Minuten Wartezeit wird zehn Minuten lang bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und der klare Überstand in ein trockenes Gefäß abgegossen. 2,5 ml der enteweißten Lösung werden in ein Reagenzglas pipettiert und mit 1,0 ml 1,2%iger Pikrinsäure und 1,5 ml 10%iger Natronlauge versetzt. Daneben läuft ein Leeransatz, der statt der enteweißten Lösung 1,0 ml dreimolarer Trichloressigsäure und 1,5 ml aqua dest. enthält. Nach 12 Minuten erfolgt die kolorimetrische Bestimmung im Photometer "Eppendorf" gegen den Leeransatz bei Lichtfilter 546 mmü in einer Kuvette von 20 mm Schichtdicke.

Wir legten zur Darstellung einer Eichkurve viermal Verdünnungsreihen von 0,5 - 5,0 mg% Kreatinin in Abstufungen von 0,5 mg% vor, aus denen sich mit Hilfe des arithmetischen Mittels eine Mittelwertseichkurve ergab. Zur endgültigen Eichkurve (Abb. 1) gelangten wir über die Summe aller Tangenswertes (Extinktion $e:mg\%$) und Division durch n ($n=10$). Rechnerisch kommt man zu den vorliegenden Kreatininwerten durch Multiplikation der Extinktionswerte mit dem Faktor 19,2. Die durchschnittliche Abweichung unserer Methode betrug 1,95%, die Standardabweichung 2,7%.

Tab. 1

Kreatinin - Normalwerte

Verteilungstafel mit der Klassengröße 0,1 mg%

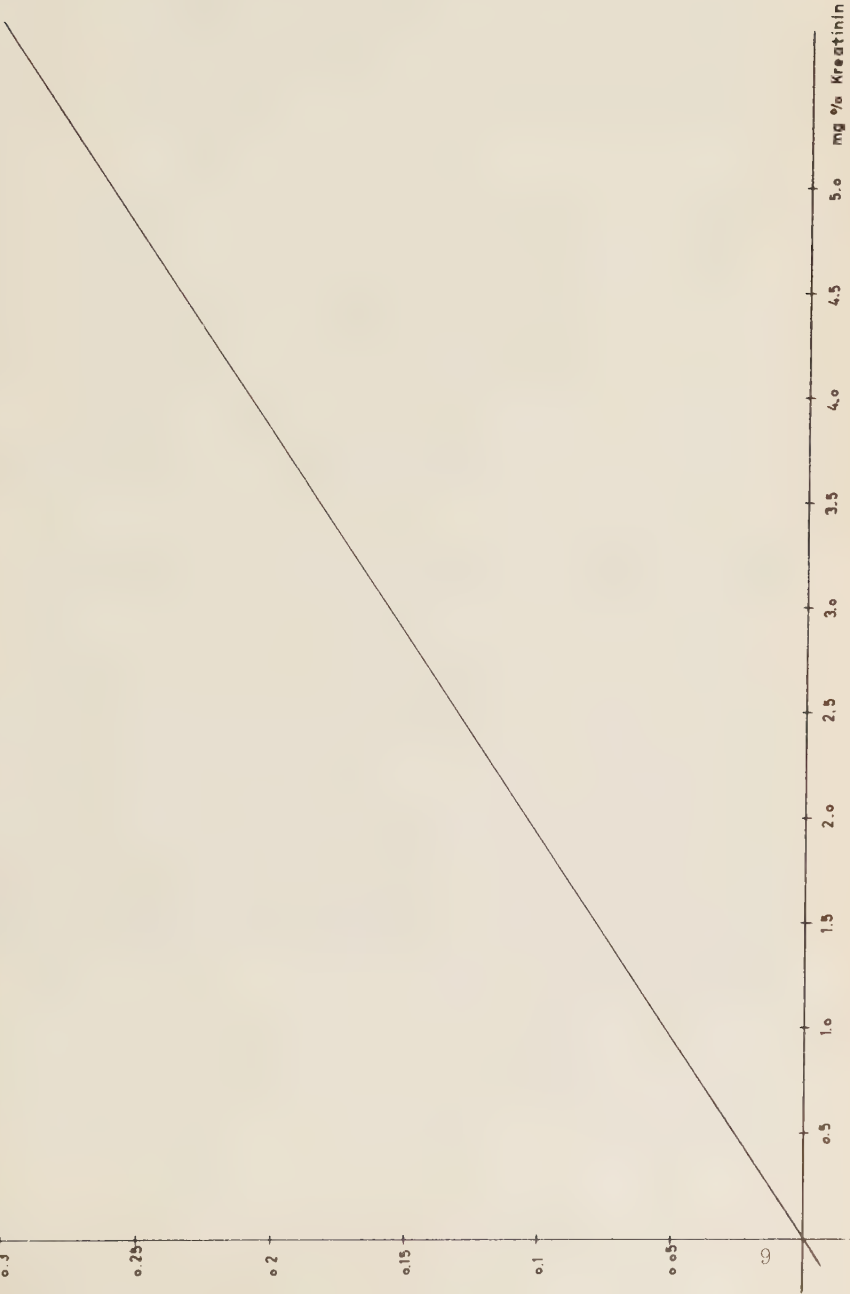
Klassengrenzen mg%	Klassenmitten mg%	Häufigkeit Fälle
0,55 - 0,64	0,60	2
0,65 - 0,74	0,70	3
0,75 - 0,84	0,80	5
0,85 - 0,94	0,90	8
0,95 - 1,04	1,00	12
1,05 - 1,14	1,10	16
1,15 - 1,24	1,20	9
1,25 - 1,34	1,30	5

Mit der beschriebenen Methodik untersuchten wir die Kreatininwerte von 60 gesunden Personen und fanden einen Normalbereich von 0,6-1,3 mg%. Das arithmetische Mittel lag bei 1,02 mg%, der Median (Zentralwert) bei 1,04 mg%. Die Streuung s^2 betrug 0,03 mg%, die Standardabweichung s lag bei $\pm$ 0,18 mg%. Tab. 1 zeigt die Verteilungstafel mit der gewählten Klassengröße 0,1 mg%. In Abb. 2 (Seite 10) ist das Treppenvolygon der Verteilung von n=60 Kreatinin-Normalwerten dargestellt.

Die Angaben über den Normalbereich sind für die von uns gewählte Folin'sche Methode in der Literatur unterschiedlich. F o l i n (14, 16) selbst gab einen Bereich von 1,0 - 2,0 mg% an. F e r r o - L u z z i und Mitarbeiter (12) sprechen von einem Normalbereich von 0,6 - 1,2 mg%, B a r r e t t und A d d i s (2) geben einen Mittelwert von 1,02 mg% an, S a r r e (49) eine obere Normalgrenze von 1,3 mg%, was sich weitgehend mit unseren Untersuchungen deckt. Nur P o p p e r, M a n d e l u, M a y e r (45) fanden einen Normalbereich von 0,5 - 1,0 mg%.

Die Jaffésche Reaktion soll über den Bereich von 5,0 mg% Kreatinin hinaus nicht mehr genau dem Lambert-Beerschen Gesetz folgen, weshalb wir bei Verdacht auf höhere Kreatininwerte von vornherein mit Verdünnungen arbeiten. Außerdem ist die Jaffésche Reaktion nicht streng spezifisch für Kreatinin. Eine Beeinflussung erfolgt, wie K o s t i r und R a b e k (38) feststellten, durch die Brenztraubensäure und außerdem durch erhöhte Blutzuckerwerte. Nach den Untersuchungen von L u s z a c k (42) soll die Ab-

Abb. 1 Eichkurve für Kreatinin



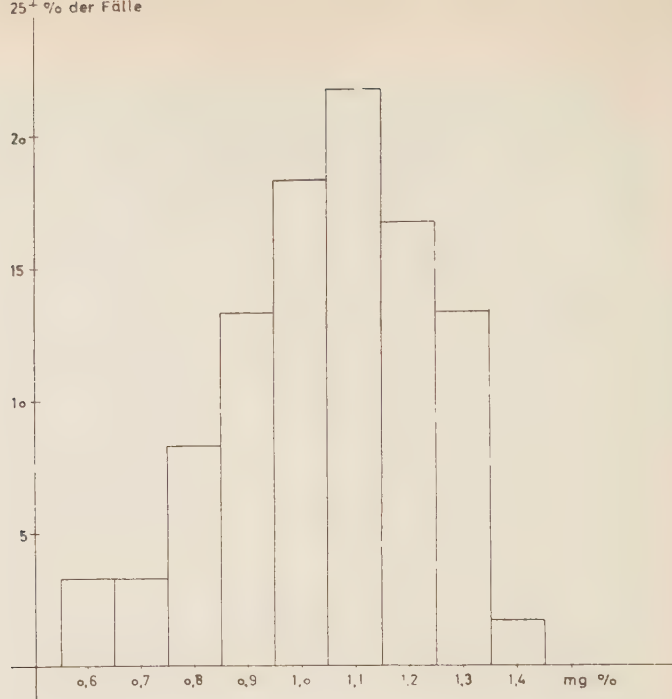


Abb. 2 Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von
n=60 Normalwerten Kreatinin im Serum

lesung in zuckerreichen Plasmen innerhalb von 20 Minuten beendet sein, da späterhin eine Rotfärbung durch die Glukose auftritt. Nach E g g - s t e i n (9) erhöht ein Blutzuckerwert von 400 mg% den normalen Kreatinin-Serumspiegel um 10%. Unter den von uns untersuchten Patienten war jedoch in nur einem Fall bei einer diabetischen Glomerulosklerose im Finalstadium der Kreatininwert auszuklammern bzw. nur beschränkt verwertbar. Für die Untersuchung ist es nach P o p p e r, M a n d e l und M a y e r (45) unwesentlich, ob die Blutentnahme vor oder nach Mahlzeiten erfolgt, da der Plasma-Kreatiningehalt eine außerordentlich konstante GröÙe darstellt.

2. Die Harnstoffbestimmung

Die Harnstoffbestimmung erfolgte mit Hilfe der von F o l i n und B e l l (17) erstmals in ihren Grundzügen erwähnten Methode, die darauf beruht, daß das durch das Ferment Urease aus Harnstoff gebildete Ammoniak mit Neßlers Reagenz den gelben Farbkomplex Oxydimercuriammoniumjodid ergibt. Wir benutzten mit einigen Modifikationen die Arbeitsanleitung zum Photometer "Eppendorf", die sich im wesentlichen auf die Folinsche Methode und deren Verbesserungen durch E l l i n g h a u s (10), K l e i n und T a u b ö c k (36) stützt.

Zur Vorbereitung der Untersuchungen ist die Herstellung eines Neutralisationspuffergemisches und einer Ureasesuspension, ferner die Einwaage einer Harnstoff-Standardlösung erforderlich. Das Neutralisationspuffergemisch wird hergestellt, indem 9,078 g primäres Kaliumphosphat und 11,876 g sekundäres Natriumphosphat nach Sörensen in aqua dest. gelöst, auf je 1000 ml mit aqua dest. aufgefüllt und zu gleichen Teilen vereinigt werden. Zu 200 ml des vereinigten Puffers gibt man 5,6 ml Natronlauge = Neßlers Reagenz B. Die Ureasesuspension wird so hergestellt, daß zunächst 1 g Permutit mit 10 ml einer 2%igen Essigsäure ausgewaschen und dann dreimal mit aqua bidest. nachgewaschen wird. Hierzu gibt man 100 mg Urease (Merck), füllt mit 10 ml aqua bidest. auf und schüttelt etwa 10 Minuten vorsichtig. Hierdurch soll etwa präformiertes Ammoniak aus dem Extrakt eliminiert werden. Es bildet sich nunmehr eine Ureasesuspension, die man in ein dunkles Gefäß dekantiert, das mit einem Gummistopfen verschlossen wird. Nach unseren Erfahrungen ergaben sich schon nach vier Tagen im Vergleich mit verschiedenen Harnstoff-Standards abweichende Fermentaktivitäten, so daß wir die Herstellung einer neuen Ureasesuspension bei laufenden Routineuntersuchungen jeden 3. Tag für erforderlich halten.

Die Untersuchungen selbst wickeln sich wie folgt ab: In ein Zentrifugenglas werden 2,0 ml Serum pipettiert, mit 1,0 ml aqua dest. verdünnt und unter Rühren mit 2,0 ml einer dreimolaren Trichloressigsäure versetzt. Nach gründlicher Durchmischung und einer Wartezeit von fünf Minuten wird zehn Minuten lang bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und der klare Überstand in ein trockenes Gefäß abgegossen. Von der entweißten Lösung werden 1,0 ml entnommen und in ein Reagenzglas mit Normalschliffstopfen gegeben. Hierzu pipettiert man 5,0 ml Neutralisationspuffergemisch 3,0 ml aqua dest. und 1,0 ml der Ureasesuspension. Vor Zugabe der Ureasesuspension prüft man den ph-Wert. Hierzu genügt einfaches Indikatorpapier. Da das Ferment Urease erfahrungsgemäß bei einem ph von 6,5 optimal arbei-

Tab. 2

Harnstoff-Normalwerte

Verteilungstafel mit der Klassengröße 2 mg%

Klassengrenzen mg%	Klassenmitten mg%	Häufigkeit Fälle
18,0 - 19,9	19	1
20,0 - 21,9	21	3
22,0 - 23,9	23	4
24,0 - 25,9	25	6
26,0 - 27,9	27	9
28,0 - 29,9	29	5
30,0 - 31,9	31	4
32,0 - 33,9	33	3
34,0 - 35,9	35	3
36,0 - 37,9	37	2

tet, ist eine Kontrolle des pH erforderlich. Etwaige Abweichungen sind mit 3-4 Tropfen einer n/10 Natronlauge leicht korrigierbar.

Nach Zugabe der Ureasesuspension wird der Schliffstopfen auf das Reagenzglas aufgesetzt, das Glas vorsichtig kurz geschüttelt und für 15 Minuten in ein Wasserbad von 50° gegeben, was nach Klein und Tauböck (36) für die Einwirkung der Urease vollauf genügt. Sicherheitshalber geben wir neben dem Leeransatz als Doppelbestimmung eine Harnstoff-Standardlösung von 100 mg% bei, um die volle Wirksamkeit der Ureasesuspension zu kontrollieren. Nach Ablauf der Wartezeit wird wieder umgeschüttelt, in Zentrifugengläser überführt und fünf Minuten bei 3000 Touren/Minute zentrifugiert. Die Urease setzt sich dabei als weißlicher Niederschlag ab. In einen 50 ml fassenden Meßkolben, der mit etwa 40 ml aqua dest. aufgefüllt wird, pipettiert man 5 ml des klaren Überstandes, gibt 1 ml Neßlers Reagenz hinzu - Neßlers Reagenz A und B sind kurz vor Gebrauch zu gleichen Teilen zu mischen - und füllt bis zur Marke auf. Nach drei Minuten kann dann am Photometer "Eppendorf" bei Filter 436 mμ, Schichtdicke 10 mm und eingeschalteter Verstärkung abgelesen werden. Nach unseren Erfahrungen nimmt die Intensität des gebildeten gelben Farbstoffes in den ersten zehn Minuten der Messung nicht zu.

Die Erstellung einer Eichkurve ist wegen der kurzen Haltbarkeit der Urease-

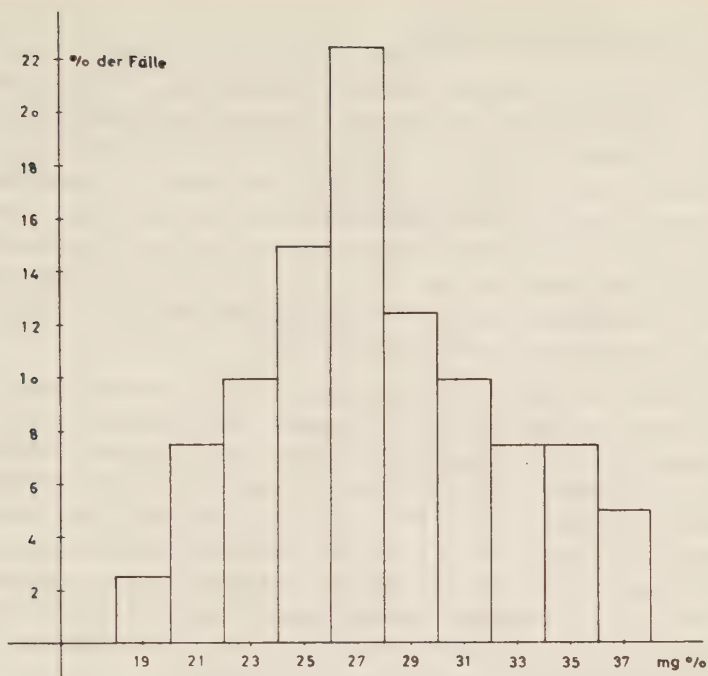


Abb. 3 Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von $n=40$ Normalwerten Harnstoff im Serum

suspension nicht empfehlenswert. Wir hatten 20 verschiedene Ureasesuspensionen bei fünfmaliger Einwaage eines Harnstoff-Standards geprüft. Aus den Extinktionswerten errechnete sich eine durchschnittliche Abweichung von bereits 4,9%, weshalb das Mitführen eines doppelten Harnstoff-Standards weit sicherer als eine Eichkurve mit schematischer Ablesung erscheint.

Mit der beschriebenen Methode untersuchten wir die Harnstoffwerte von 40 gesunden Personen, wobei sich die Normalwerte zwischen 18,0 und 38,0 mg% verteilten. Das arithmetische Mittel lag bei 27,8 mg%; die Streuung s^2 betrug 2,19 mg%, die Standardabweichung $\pm 4,7$ mg%. Tab. 2 zeigt die Verteilungstafel mit der gewählten Klassengröße 2 mg%; in Abb. 3 ist das Treppenvolygon der Verteilung von $n=40$ Harnstoff-Normalwerten dargestellt.

3. Die Harnsäurebestimmung

Die Bestimmung der Harnsäure erfolgte nach der von F o l i n und D e n i s (18) angegebenen Methode, die später von ihm selbst (15) und anderen Autoren wie H a d e n (22), H e i l m e y e r und K r e b s (24) und T h a n n h a u s e r (57) verbessert worden ist. Harnsäure bildet mit Phosphorwolframsäure (Reagenz nach Folin-Denis) einen blauen Farbkomplex, der der Menge der vorhandenen Harnsäure proportional und kolorimetrisch bestimmbar ist. H e i l m e y e r und K r e b s (24) haben die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes für den Farbkomplex in eingehenden Untersuchungen bewiesen.

Im einzelnen wird wie folgt vorgegangen: Zu 2 ml klarem Serum gibt man 14 ml aqua dest., 2,0 ml 2/3-normale Schwefelsäure und 2,0 ml Natriumwolframat in 10%iger Lösung. Man mischt, läßt zehn Minuten stehen und filtriert. 10 ml des Filtrates werden in einen 50 ml fassenden Meßkolben gegeben, der zur Hälfte mit aqua dest. gefüllt ist. Man gibt hierzu 5,0 ml einer 10%igen Natriumcyanidlösung, 1,0 ml Reagenz nach Folin-Denis auf Harnsäure und füllt bis zur Marke auf. Etwa eintretende Trübungen sind mit einigen Tropfen Eisessig leicht zu beseitigen. Nach 10 Minuten erfolgt die kolorimetrische Bestimmung im Photometer "Eppendorf" bei Lichtfilter 578 mmü und einer Schichtdicke von 10 mm.

Zur Darstellung einer Eichkurve benötigt man einen Harnsäure-Standard, der wie folgt herzustellen ist: In einen 500 ml fassenden Meßkolben gibt man 75 ml einer 0,4%igen Lithiumkarbonatlösung und 500 mg Harnsäure

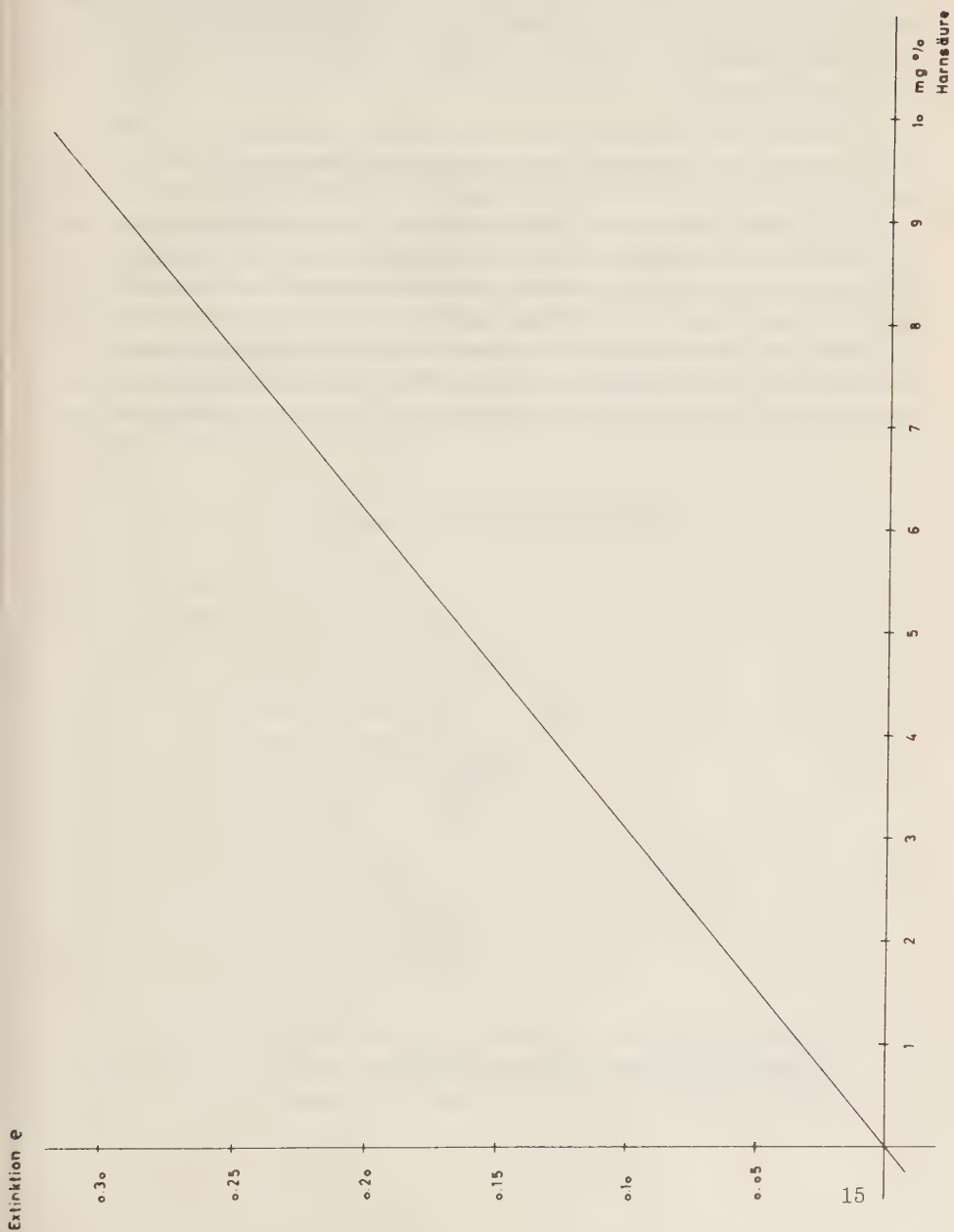
Tab. 3

Harnsäure - Normalwerte

Verteilungstafel mit der Klassengröße 0,3 mg%

Klassengrenzen	Klassenmitten	Häufigkeit
mg%	mg%	Fälle
2,70 - 2,99	2,85	1
3,00 - 3,29	3,15	2
3,30 - 3,59	3,45	4
3,60 - 3,89	3,75	7
3,90 - 4,19	4,05	5
4,20 - 4,49	4,35	3
4,50 - 4,79	4,65	3

Abb. 4 Eichkurve für Harnsäure



hinzu. Die Harnsäure muß absolut rein sein und vorher bis zur Gewichtskonstanz getrocknet werden. Durch intensives Schütteln kommt die Harnsäure zur Lösung. Zur besseren Haltbarkeit gibt man nunmehr 20,0 ml Formaldehyd hinzu und füllt mit aqua dest. auf 250 ml auf. Jetzt fügt man noch 6,25 ml einer 2n-Schwefelsäure hinzu und füllt endgültig auf 500 ml auf. Die Lösung soll, dunkel und kühl aufbewahrt, einige Wochen haltbar sein. Sie enthält 1 mg Harnsäure pro ml und ist für die Messungsreihen entsprechend zu verdünnen.

Zur Darstellung einer Eichkurve legten wir dreimal Verdünnungsreihen von 1,0 - 10,0 mg% in Abstufungen von 1,0 mg% ($n=10$) vor, errechneten aus dem arithmetischen Mittel der drei gemessenen Extinktionsreihen eine Mittelwertseichkurve und gelangten zur endgültigen Eichkurve (Abb. 4) über die Summe aller Tangenswerte und Division durch n . Rechnerisch ergeben sich die vorliegenden Harnsäurewerte durch Multiplikation der Extinktionswerte mit dem Faktor 36,5. Die durchschnittliche Abweichung unserer Methode betrug, bezogen auf das arithmetische Mittel der Mittelwertseichkurve, 0,75 %, die Standardabweichung 0,97 %. Mit der beschriebenen Methode untersuchten wir die Harnsäurewerte von 25 gesunden Personen bei-

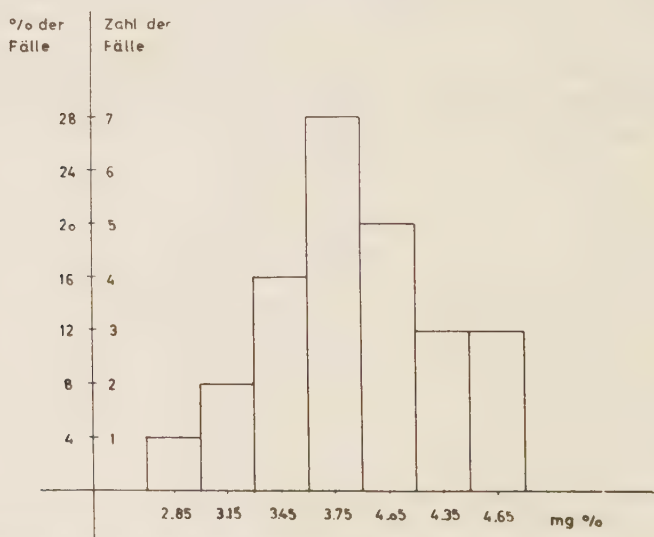


Abb. 5 Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von $n=25$ Normalwerten Harnsäure im Serum

der Geschlechter und konnten einen Normalbereich von 2,8 - 4,6 mg% feststellen. Das arithmetische Mittel lag bei 3,87 mg%; die Streuung s^2 betrug 0,23 mg%, die Standardabweichung $s \pm 0,15$ mg%. Tab. 3 zeigt die Verteilungstafel mit der gewählten Klassengröße 0,3 mg%. Die Verteilung der Normalwerte ist in Form eines Treppenvpolygons in Abb. 5 dargestellt. Zu erwähnen ist noch, daß die Normalpersonen angewiesen waren, vor Blutabnahme eine dreitägige purinfreie Kost einzuhalten.

4. Die Xanthoproteinbestimmung

Der sogenannte Xanthoproteinwert nach Becher wird kolorimetrisch bestimmt und beruht auf der Xanthoproteinreaktion, einer Gelbfärbung, die auftritt, wenn vom Benzol und Indol abgeleitete aromatische Körper beim Erhitzen mit Salpetersäure nitriert werden. Die Gelbfärbung ist, wie B e c h e r (3) zeigte, bei saurer Reaktion gering, bei alkalischer wesentlich stärker. Zweckmäßigerweise führt man die Xanthoproteinbestimmung und die weiter unten zu beschreibende Schätzungsprobe des Indikans zusammen durch, da die Ansätze dieselben sind.

Im einzelnen geschieht die Bestimmung wie folgt: Mindestens 5 ml Serum werden in einem 50 ml fassenden Erlenmeyerkolben mit der gleichen Menge 20%iger Trichloressigsäure versetzt, vermischt und nach fünf Minuten filtriert. Nunmehr teilen sich die Arbeitsgänge für Xanthoprotein und Indikan. Zur Xanthoproteinbestimmung werden 2,0 ml Filtrat mit 0,5 ml konzentrierter Salpetersäure versetzt und im Reagenzglas über der Bunsenflamme mindestens 30 Sekunden lang gekocht. Nach dem Erkalten werden zum Ausgleich der verdampften Wassermenge vier Tropfen aqua dest. hinzugefügt, ferner 1,5 ml 30%ige Natronlauge. Die kolorimetrische Bestimmung bei Filter 436 mmü in 10 mm-Kuvetten gegen aqua dest. bei erhöhter Verstärkung im Photometer "Eppendorf" kann sofort erfolgen.

Eine Erhöhung der Reaktionswerte für das Xanthoprotein ist dann zu erwarten, wenn ein Patient mit großen Mengen von Salicylderivaten behandelt worden ist. Die Normalwerte für den Xanthoproteinwert belaufen sich auf 18-32 Einheiten.

5. Die Indikanbestimmung

Wir bestimmten das Indikan nach J o l l e s (34, 35) als Schätzungsprobe. Die Methode beruht darauf, daß Indoxyl mit Thymol bei Gegenwart von

Eisenchlorid-Salzsäure den rotvioletten Farbstoff 4-Cymol-2-indolignon bildet. Der Farbstoff kann mit Chloroform ausgeschüttelt werden. Zur Vorbereitung der Schätzungsprobe werden 3 ml Filtrat aus der obengenannten Xanthoproteinbestimmung mit 3 ml aqua dest. versetzt. Man fügt 7 Tropfen alkoholischer Thymollösung und 6 ml Obermeyers Reagenz (Eisenchlorid-Salzsäure) hinzu und läßt das Ganze entweder zwei Stunden bei Zimmertemperatur oder 30 Minuten in einem Wasserbad von 50° stehen. Schließlich werden 2,0 ml Chloroform zugegeben, mit dem Reaktionsgemisch kurz durchgeschüttelt und absetzen lassen. Falls sich der rotviolette Farbstoff gebildet hat, wird er im Chloroform sichtbar.

Die Mengenverhältnisse sind so gewählt, daß der geringe normale Indikantengehalt des Serums noch nicht angezeigt wird. Wir nahmen folgende Einteilung der Farbintensitäten bei der Schätzungsprobe vor: 1. Ø, 2. (+), 3. + und 4. ++.

6. Die Bestimmung des anorganischen Phosphates

Die Methode beruht darauf, daß Phosphormolybdänsäure in saurer Lösung durch bestimmte Reduktionsmittel zu einer blau gefärbten Verbindung, dem Molybdänblau, reduziert, während die im Überschuß vorhandene Molybdänsäure nur sehr langsam angegriffen wird. Die Bildung des Molybdänblaus wird kolorimetrisch ausgewertet. Erstmals gaben Taylor und Miller (56) die Methode in ihrem Prinzip an. Bell und Doisy (5), Fiske und Subbarow (13), Briggs (8), Lohmann und Jendrassik (41) gaben Verbesserungen an, die sich im wesentlichen auf die Wahl des Reduktionsmittels und die Haltbarmachung des blauen Farbstoffes bezogen. Wir benutzten das von Tschopp und Tschopp (59) empfohlene Monomethyl-p-amidophenolsulfat = Metol als Reduktionsmittel und zur Stabilisierung des Molybdänblaus das von Scheel (50) angegebene Natriumazetat.

Im einzelnen ist der Untersuchungsgang folgender: Man gibt zu 1,0 ml Serum in ein Zentrifugenglas 2,0 ml aqua dest. und unter Rühren 2,0 ml 20%ige Trichloressigsäure. Nach gründlichem Mischen mit einem Glasstab zentrifugiert man fünf Minuten bei 3000 Touren/Minute. 2,5 ml des klaren Überstandes werden abpipettiert, in einen 20 ml fassenden Meßkolben gegeben und mit aqua dest. auf etwa 10 ml aufgefüllt. Von hier an läuft der Leeransatz mit, indem einem Meßkolben statt 2,5 ml Zentrifugat 1,0 ml 20%ige Trichloressigsäure beigegeben wird. Nun pipettiert man in

jeden Meßkolben 2,0 ml einer Ammoniummolybdatlösung und 1,0 ml Metol-Reduktionslösung. Nach Durchmischung und zehn Minuten Wartezeit bis zur Beendigung der Reduktion wird zur Pufferung mit 4,0 ml Natriumazetatlösung und schließlich aqua dest. bis zur Marke aufgefüllt. Nach weiteren fünf Minuten Wartezeit erfolgt die kolorimetrische Bestimmung der Extinktion im Photometer "Eppendorf" bei Lichtfilter 578 mmü und einer Schichtdicke der Kuvette von 20 mm.

Die für den Untersuchungsgang notwendige Ammoniummolybdatlösung wird wie folgt hergestellt: In ein Becherglas gibt man 109 ml aqua dest. und läßt langsam unter Rühren 40,5 ml Schwefelsäure ($D=1,84$) zufließen. Dies ergibt eine etwa 10-normale Schwefelsäure. Hiervon gibt man nach dem Abkühlen 125 ml in einen 250 ml fassenden Meßkolben. Vorher löst man 12,5 g in einem Mörser feingepulvertes Ammoniummolybdat in 100 ml aqua dest. Diese Lösung gibt man zu der 10-normalen Schwefelsäure in den Meßkolben und füllt dann bis zur Marke auf.

Zur Herstellung der Metol-Reduktionslösung löst man 25 g feingepulvertes Kaliumpyrosulfit in etwa 60 ml aqua dest. und 0,2 g Metol in 10 ml aqua dest. Beide Lösungen werden in einem 10 ml fassenden Meßkolben vereinigt und bis zur Marke mit aqua dest. aufgefüllt. Die Reduktionslösung ist nunmehr noch durch ein Faltenfilter zu filtrieren, wobei man die ersten 20 ml verwirft; die Lösung selbst bewahrt man in einer dunklen Flasche auf. Nach unseren Erfahrungen beträgt die Haltbarkeit zwei Monate. Die Natriumazetatlösung stellt man her, indem man 85 g Natriumazetat in aqua dest. löst und auf 250 ml auffüllt.

Tab. 4

Phosphat-Normalwerte

Verteilungstafel mit der Klassengröße 0,3 mg%

Klassengrenzen mg%	Klassenmitten mg%	Häufigkeit Fälle
2,55 - 2,84	2,70	4
2,85 - 3,14	3,00	5
3,15 - 3,44	3,30	6
3,45 - 3,74	3,60	14
3,75 - 4,04	3,90	6
4,05 - 4,34	4,20	4
4,35 - 4,64	4,50	3

Zur Darstellung der Eichkurve benutzt man eine Standardlösung, die zweckmäßigerweise aus primärem Kaliumphosphat nach Sörensen hergestellt wird. Das Kaliumphosphat muß vorher bis zur Gewichtskonstanz im Vakuumexsikkator getrocknet werden. Man erhält die Stammlösung, wenn man 2,19 g Kaliumphosphat in aqua dest. löst und in einem 500 ml fassenden Meßkolben bis zur Marke auffüllt. 1 ml der Lösung enthält dann 1 mg Phosphat. In Abstufungen von 1,0 mg% legten wir vier Verdünnungsreihen von 1,0 - 10,0 mg% anorganisches Phosphat vor, aus denen wir mit Hilfe des arithmetischen Mittels eine Mittelwertseichkurve errechneten. Zur endgültigen Eichkurve (Abb. 7) gelangten wir über die Summe aller Tangenswerte und Division durch $n=10$. Rechnerisch erhält man die vorliegenden Phosphatwerte durch Multiplikation der Extinktionswerte mit dem Faktor 26,2. Die durchschnittliche Abweichung - bezogen auf die Extinktionswerte der Mittelwertseichkurve - betrug 0,9%, die Standardabweichung $\pm 1,2\%$.

Nach dieser Methode prüften wir die Werte an anorganischem Phosphat bei 42 Normalpersonen und fanden einen Normalbereich von 2,6 - 4,5 mg%. Das arithmetische Mittel betrug 3,55 mg%, der Median (Zentralwert) lag bei 3,61 mg%. Die Streuung s^2 hatte eine Breite von 0,26 mg%, die Standardabweichung s betrug $\pm 0,51$ mg%. In Tab. 4 ist die Verteilungstafel mit der gewählten Klassengröße 0,3 mg% aufgezeichnet. Das Treppennpolygon in Abb. 6 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten. In Abb. 7 ist die Eichkurve dargestellt.

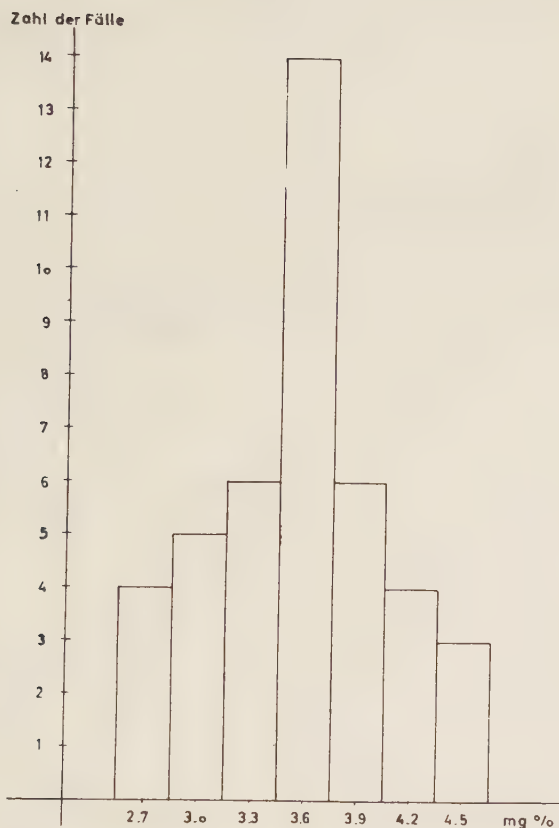
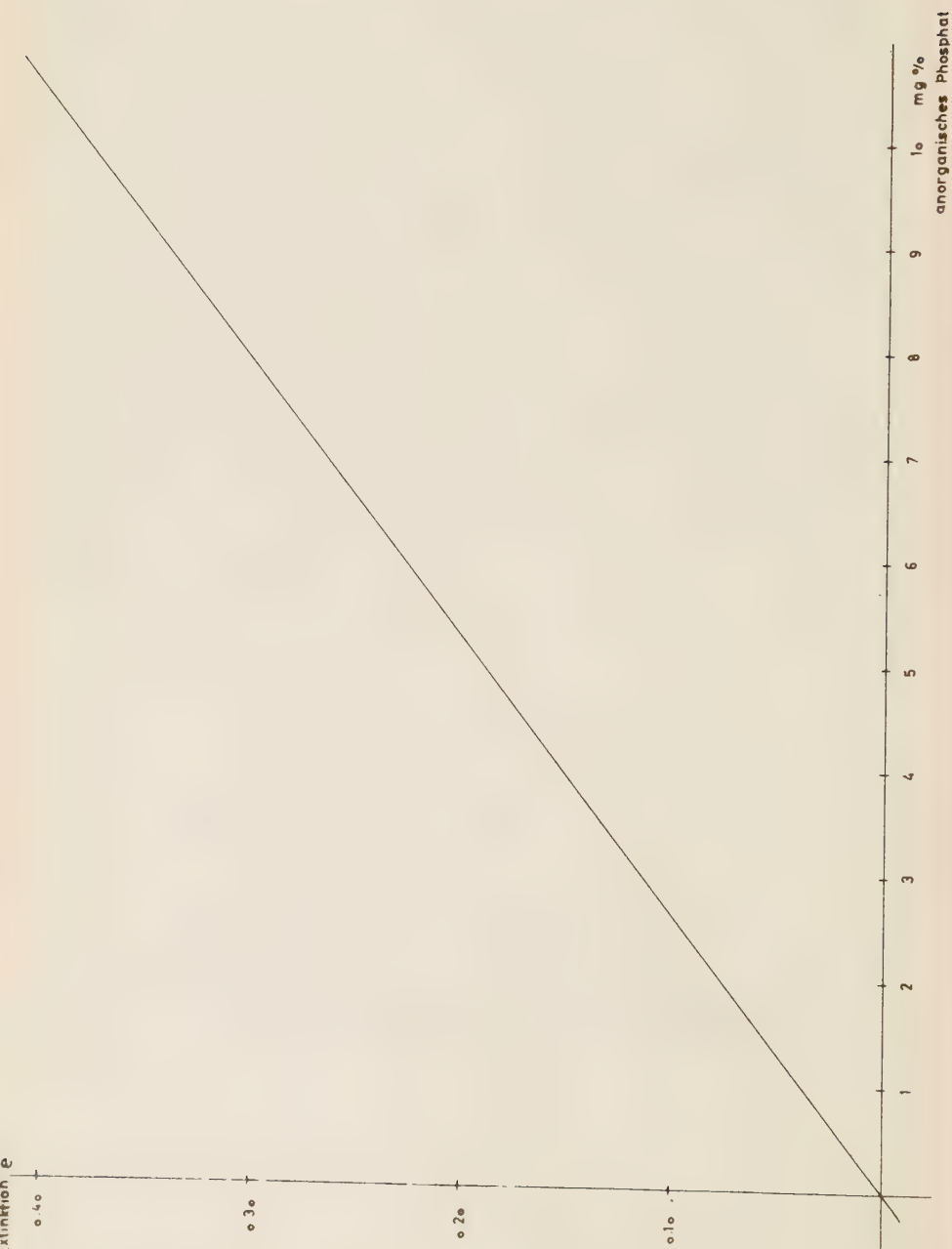


Abb.6 Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von n=42 Normalwerten Phosphat im Serum

Abb. 7 Eichkurve für anorganisches Phosphat



IV. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

1. Allgemeines

Mit Hilfe der geschilderten Methodik nahmen wir blutchemische Untersuchungen bei 30 Patienten mit einer renalen und 26 Patienten mit einer extrarenalen Azotämie vor. Außerdem stellten wir ergänzend Verlaufsbeobachtungen bei vier Patienten mit einem Myokardinfarkt und einer Patientin mit einer Exsikkose bei infektiöser Gastroenteritis an. Die einzelnen Fälle teilen sich wie folgt auf :

Tab. 5

<u>Diagnose</u>	<u>Zahl der Fälle</u>
-----------------	-----------------------

I. Renale Azotämien

akute und subakute diffus Glomerulonephritis	3
chronische Glomerulonephritis	14
akute tubuläre Nekrose	1
chronische Pyelonephritis	4
hepatorenales Syndrom	4
Amyloidnephrose	1
Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson	1
reflektorische Anurie	1
Cystenniere	1

30

II. Extrarenale Azotämien

Myokardinfarkt	8
Herzinsuffizienz	6
Apoplexie	3
Kollapszustand	2
Exsikkose	3
Pneumonie	2
Paratyphus	1
intestinale Blutung	1

26

Tab. 6 - Einzeldarstellungen - Renale Azotämien

Nr. des Falles	N a m e	Jahr	D i a g n o s e	Krea- tinin mg%	Harn- säure mg%	Harn- stoff mg%	Xantho- protein Einb.	Indi- proben kan-	anorg. Phosphat mg%
1	Josef K.	1959	akute diffuse Glomerulonephritis	1,88	4,38	46,8	21,75	Ø	4,19
2	Elisabeth H.	1959	akute diffuse Glomerulonephritis	1,65	4,96	51,9	28,75	Ø	3,71
3	Walter H.	1959	subakute diffuse Glomerulonephr.	19,37	15,33	374,0	153,00	++	5,44
4	Else B.	1959	chronische Glomerulonephritis	3,01	3,91	63,3	24,00	Ø	4,37
5	Albrecht S.	1959	chronische Glomerulonephritis	1,95	9,31	86,7	30,00	Ø	4,58
6	Luise S.	1959	chronische Glomerulonephritis	9,80	7,59	293,3	114,00	+	7,48
7	Rosemarie F.	1959	chronische Glomerulonephritis	1,96	7,12	84,3	27,50	+	3,66
8	Käte B.	1959	chronische Glomerulonephritis	2,50	4,67	72,1	30,75	+	4,97
9	Horst J.	1959	chronische Glomerulonephritis	1,12	9,20	65,6	36,75	+	5,57
10	Lieselotte B.	1959	chronische Glomerulonephritis	14,12	12,59	365,6	62,00	Ø	9,19
11	Franz Z.	1959	chronische Glomerulonephritis	5,23	6,27	192,2	48,00	(+)	14,25
12	Gertrud E.	1959	chronische Glomerulonephritis	14,40	10,29	249,1	81,00	+	11,51
13	Emil D.	1959	chronische Glomerulonephritis	5,89	9,49	132,2	43,50	+	5,34
14	Hedwig K.	1960	chronische Glomerulonephritis	20,70	15,43	426,6	99,00	(+)	13,08
15	Eva H.	1959	chronische Glomerulonephritis	8,16	6,21	129,5	68,00	+	6,80
16	Anemarie H.	1959	chronische Glomerulonephritis	12,90	8,18	332,2	120,00	++	13,21
17	Harald J.	1960	chronische Glomerulonephritis	14,85	12,10	397,0	132,00	++	15,50
18	Hans H.	1959	akute tubuläre Nekrose	11,62	16,24	369,2	122,00	+	6,98
19	Anna S.	1959	chronische Pyelonephritis	2,75	6,94	133,7	57,75	Ø	2,20
20	Hans S.	1959	chronische Pyelonephritis	3,13	7,30	96,8	25,25	Ø	4,05
21	Margarete W.	1959	chronische Pyelonephritis	10,91	15,04	301,6	50,50	(+)	4,87
22	Helene G.	1959	chronische Pyelonephritis	2,87	6,46	74,2	30,00	Ø	4,71
23	Frieda H.	1959	hepatorenales Syndrom	1,63	5,18	90,0	41,25	Ø	3,30
24	Heinrich K.	1959	hepatorenales Syndrom	1,34	4,45	58,9	25,50	Ø	3,40
25	Margot S.	1959	hepatorenales Syndrom	1,15	3,21	51,5	38,25	Ø	4,24
26	Paul F.	1959	hepatorenales Syndrom	2,99	3,36	48,1	46,75	Ø	6,20
27	Babette B.	1959	Amyloidnephrose	8,80	6,94	239,7	85,50	+	13,39
28	Edgar D.	1959	Glomerulöskl. Kimmelstiel-Wilson	25,73	9,56	331,7	107,00	++	14,13
29	Susanne W.	1959	reflektorische Anurie	16,92	11,79	337,8	128,00	++	8,89
30	Maria N.	1959	Cystenniere	8,60	12,12	113,3	93,50	+	6,59
Obere Normalwerte (Eigene Untersuchungen)				1,30	4,60	38,0	32,00	-	4,50

Tab. 7 - Einzeldarstellungen - Extrarenale Azotämien

Nr. des Falles	N a m e	J a h r	D i a g n o s e	Krea- tinin mg%	Harn- saure mg%	Harn- stoff mg%	Xantho- protein Einh.	Indi- kan- probe	anorg. Phosphat mg%
31	Klaus P.	1959	Myokardinfarkt	1,08	6,21	57,4	54,75	Ø	3,77
32	Willi J.	1959	Myokardinfarkt	1,10	8,29	44,8	25,75	Ø	3,19
33	Fritz G.	1959	Myokardinfarkt	1,25	4,56	44,8	44,25	Ø	3,14
34	Johanna H.	1959	Myokardinfarkt	1,44	4,26	81,3	25,50	Ø	4,29
35	Heinrich E.	1959	Myokardinfarkt	1,02	3,69	46,7	26,25	Ø	4,06
36	Hans V.	1959	Myokardinfarkt	2,88	8,03	79,6	41,25	(+)	3,79
37	Konrad B.	1960	Myokardinfarkt	3,65	6,57	106,3	33,00	Ø	4,70
38	Gustav P.	1960	Myokardinfarkt	1,19	6,39	58,6	31,50	Ø	4,45
39	Maria H.	1959	Herzinsuffizienz	1,50	7,30	99,3	30,75	Ø	3,30
40	Marie O.	1959	Herzinsuffizienz	1,00	6,94	55,7	28,00	Ø	3,58
41	Josef G.	1959	Herzinsuffizienz	1,19	4,20	65,5	27,75	Ø	2,88
42	Elisabeth J.	1959	Herzinsuffizienz	0,93	9,86	52,7	27,50	Ø	4,37
43	Doris F.	1960	Herzinsuffizienz	1,92	5,43	203,0	38,25	Ø	4,20
44	Margarethe P.	1959	Herzinsuffizienz	0,56	3,29	50,7	21,00	Ø	3,14
45	Elisabeth N.	1959	Apoplexie	0,65	5,37	55,7	18,25	Ø	3,53
46	Marie W.	1959	Apoplexie	0,67	4,38	45,3	36,75	Ø	3,69
47	Christian Sch.	1959	Apoplexie	0,77	5,03	48,3	24,50	Ø	2,51
48	Charlotte R.	1959	Kollapszustand	3,36	7,23	213,1	36,75	(+)	4,47
49	Margarethe B.	1959	Kollapszustand	3,83	9,71	71,7	64,50	Ø	2,63
50	Else S.	1959	Exsikkose	3,69	8,47	365,6	44,00	(+)	7,31
51	Auguste M.	1959	Exsikkose	3,58	8,54	212,2	62,50	(+)	5,23
52	Irmgard G.	1960	Exsikkose	1,69	4,43	84,3	33,75	Ø	3,80
53	Werner F.	1959	Pneumonie	3,20	9,20	321,9	44,25	Ø	3,32
54	Johanna H.	1959	Pneumonie	0,61	3,18	51,5	31,75	Ø	3,18
55	Werner K.	1959	Paratyphus	0,88	3,98	53,8	30,00	Ø	3,32
56	Georg M.	1959	Intestinale Blutung	1,31	5,91	95,6	30,00	Ø	4,60
Obere Normalwerte (Eigene Untersuchungen)				1,30	4,60	38,0	32,00	-	4,50

Die Blutentnahmen erfolgten nüchtern, wobei wegen der Harnsäurebestimmung zuvor auf eine dreitägige purinfreie Kost geachtet wurde. Bei den von uns untersuchten Patienten mit Myokardinfarkt und Apoplexie konnte jedoch wegen der Notwendigkeit einer ersten Blutentnahme kurz nach Einlieferung in die Klinik hierauf keine Rücksicht genommen werden.

In den nachfolgenden Diagrammen sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen graphisch dargestellt. Dabei wurde jeweils die Konzentration des Harnstoffs (Abszisse) als der für den Reststickstoff-Anstieg hauptverantwortlichen Substanz den übrigen untersuchten Stoffen sowohl bei renalen als auch extrarenalen Azotämien gegenübergestellt (Ordinate).

Außer der im Vordergrund stehenden Untersuchung, ob Unterschiede zwischen renalen und extrarenalen Azotämien bestehen, wäre es von Interesse zu prüfen, ob die jeweils dem Harnstoff gegenübergestellte Substanz stärker oder schwächer ansteigt als dieser. Wir haben deshalb in jedes Diagramm eine Kurve eingezeichnet, die das normale Verhältnis der gegenübergestellten Substanzen zueinander wiedergibt. Sie kam zustande, indem wir den mittleren Normalwert (s. Methodik) der gegenübergestellten Substanzen in das Koordinatensystem eintrugen. Durch Verbindung mit dem Nullpunkt erhielten wir eine Gerade. Ihre Verlängerung über den höchsten Normalbereich hinaus konnte dabei nur rein fiktiver Natur sein, da kaum erwartet werden kann, daß bei den verschiedenartigen Krankheitsbildern und verschiedenen Individuen eine Gesetzmäßigkeit des Anstiegs der Werte im Sinne einer im Verhältnis fixierten Abhängigkeit voneinander besteht, d. h., daß sich die Werte auf oder in Nachbarschaft der Kurve befinden. Unsere Gerade soll vielmehr auch nur eine "Grenzgerade" sein: links von ihr gelangen die Fälle zur Darstellung, bei denen die jeweils dem Harnstoff gegenübergestellte Substanz stärker ansteigt als dieser, rechts die Fälle, bei der ihr Anstieg hinter dem des Harnstoffs zurückbleibt.

Zahlenmäßig ausgedrückt stellt die "Grenzgerade" den Quotienten dar, der sich aus den mittleren Normalwerten der jeweils gegenübergestellten Substanzen ergibt, wenn man sie zueinander in Beziehung setzt. Folgende Quotienten errechnen sich aus dem Verhältnis der einander gegenübergestellten Substanzen in absoluten Zahlen:

Harnstoff : Kreatinin	= 27,8 : 1,02 = 27,2
Harnstoff : Harnsäure	= 27,8 : 3,87 = 7,2
Harnstoff : Xanthoprotein	= 27,8 : 25 = 1,1
Harnstoff : anorganisches Phosphat	= 27,8 : 3,55 = 7,8

Das Indikan konnte wegen der zur Bestimmung angewandten Schätzungsprobe nicht einbegriffen werden.

Im Folgenden wollen wir nun die Beziehungen der einzelnen untersuchten Reststickstoff-Komponenten und des anorganischen Phosphates zum Harnstoff bei renalen und extrarenalen Azotämien anhand der graphischen Darstellungen besprechen.

2. Das Verhältnis von Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie

In unseren Darstellungen (Abb. 8, Tab. 6 und 7) fällt auf, daß nahezu sämtliche beobachteten Fälle von extrarenaler Azotämie einen relativ stärkeren Anstieg des Harnstoffs als des Kreatinins zeigen. Besonders deutlich veranschaulichen das die Fälle 50 (Exsikkose bei infektiöser Gastroenteritis) und 53 (doppelseitige Pneumonie). Hier stehen Harnstoffwerten von über 320 mg% nur mäßig erhöhte Kreatininspiegel zwischen 3 und 4 mg% gegenüber. Aber auch bei den Fällen 43 (Herzinsuffizienz), 48 (Kollapszustand) und 51 (Exsikkose), Azotämien zwischen 200 und 300 mg% Harnstoff konnten wir diese Beobachtung machen. Außerdem fällt auf, daß in den Fällen von extrarenaler Azotämie mit nur geringer Harnstofferrhöhung der Harnstoff im Verhältnis weit früher und stärker ansteigt als das Kreatinin, d. h. wir finden in vielen Fällen noch normale oder nur schwach erhöhte Kreatininwerte bei schon deutlich angehobener Harnstoffkonzentration.

Im Grenzbereich mit fast verhältnismäßigem Anstieg von Kreatinin und Harnstoff finden sich die Fälle 36 und 37. Bei dem ersteren handelte es sich um einen Patienten mit Myokardinfarkt, der 13 Jahre vor dem akuten Ereignis eine Nierenerkrankung unklarer Art mit fraglichen Restzuständen durchmachte (Esbachwert 0,5%, Konzentrationsvermögen auf 1025 eingeschränkt), bei Fall 37 ebenfalls um einen Patienten mit Myokardinfarkt mit autopsisch gesicherter Leberschädigung, die auch klinisch zuvor den Verdacht auf ein "hepatorenales Syndrom" erweckte (pathologisches Sediment, Bilirubin im Serum 1,65 mg%, Takata 80 mg%).

Den vergleichsweise stärksten Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Harnstoff zeigten die renalen Azotämien und hier wiederum besonders die Nierenerkrankungen mit vorwiegend glomerulärer Komponente. So sind die Fälle 12, 14 und 15 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, Fall 3 ein Fall mit subakuter diffuser Glomerulonephritis, Fall 28 ein Patient mit Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson. In diesem letzten Fall ist allerdings

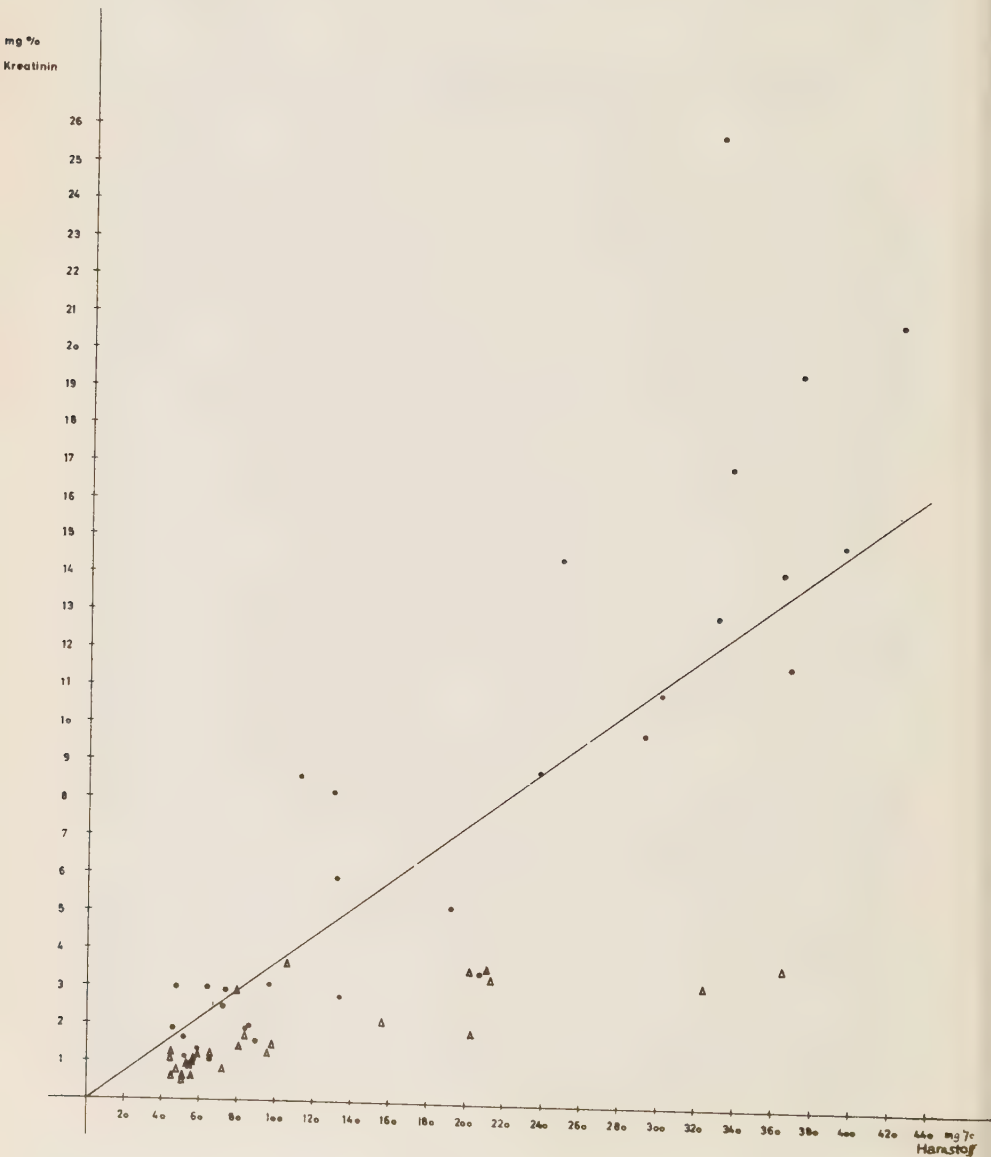
Abb. 8

Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum bei renalen und extrarenalen Azotämien

• = renale Azotämien

Δ = extrarenale Azotämien

Erklärung im Text



Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen Harnstoff- und Harnsäurekonzentration im Serum bei renalen und extrarenalen Azotämien

■ = renale Azotämien

△ = extrarenale Azotämien



der Kreatininwert wegen der Beeinflussung seiner Bestimmung durch einen hohen Blutzucker (s. Methodik) nur beschränkt verwertbar. In der Mehrzahl der Fälle weisen die Patienten mit chronischer Glomerulonephritis einen im Verhältnis stärkeren Kreatinin- als Harnstoffanstieg auf, d. h. also, wenn sich, wie oben beschrieben, aus dem normalen Verhältnis von Harnstoff zu Kreatinin ein Quotient von 27 ergibt, so liegt er bei diesen Fällen von chronischer Glomerulonephritis unter 27. In diesem Bereich sehen wir auch einen Fall von reflektorischer Anurie (29), von Cystenniere (30) und von hepatorenalem Syndrom (26).

Betrachtet man die chronischen Glomerulonephritiden, deren Kreatininspiegel mit dem des Harnstoffs etwa verhältnismäßig ansteigt, in einzelnen Fällen auch hinter ihm zurückbleibt, womit diese Werte rechts der "Grenzeraden" zur Darstellung gelangen und der Quotient über 27 ansteigt, so ist bei Fall 5 eine pyelonephritische Komponente aus der Anamnese anzunehmen; in Fall 11 machten 30% Schillingszellen im Urinsediment das Vorliegen einer pyelonephritischen Komponente sehr wahrscheinlich. Bei Fall 6 und 7 war aus der Anamnese keine Pyelonephritis bekannt.

Im "Grenzbereich" mit annähernd verhältnismäßigem Anstieg von Kreatinin und Harnstoff unter den renalen Azotämien finden sich außer den eben angeführten Fällen drei unserer Patienten mit einer chronischen Pyelonephritis (20, 21 und 22), also Fälle, bei denen eine aufsteigende bzw. tubuläre Erkrankung im Vordergrund steht. Bei einem weiteren Fall (19) blieb der Kreatininanstieg sogar deutlich hinter dem des Harnstoffs zurück. Unterschiedliches Verhalten in dieser Krankheitsgruppe zeigen lediglich die Fälle von hepatorenalem Syndrom, von denen z. B. Fall 26 einen starken Kreatininanstieg, Fall 23 dagegen einen im Verhältnis rascheren Harnstoffanstieg aufweist. Fall 18, ebenfalls mit im Verhältnis stärkerem Harnstoffanstieg, ist ein Patient mit einer akuten tubulären Nekrose.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß nahezu sämtliche beobachteten Fälle von extrarenaler Azotämie einen relativ stärkeren Anstieg des Harnstoffs als des Kreatinins zeigen. Ein über den oberen Normalwert von 1,3 mg% erhöhter Kreatininwert bei Harnstoffwerten bis etwa 100 mg% spricht für eine renale und gegen eine extrarenale Azotämie. Die renalen Azotämien zeigen den vergleichsweise stärksten Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Harnstoff. Ein hoher Kreatininspiegel spricht gegen eine extrarenale Azotämie.

3. Das Verhältnis von Harnstoff- und Harnsäurekonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie

Die Darstellungen (Abb. 9, Tab. 6 und 7) zeigen, daß sowohl bei den renalen als auch extrarenalen Azotämien der Harnstoff im Gegensatz zu den von B e c h e r (3, 4) gemachten Beobachtungen stärker bzw. früher ansteigt als die Harnsäure. Nahezu alle Werte kommen rechts der "Grenzgeraden" zur Darstellung.

Betrachtet man die Werte absolut, dann erreicht die Harnsäure nur bei den exzessiv hohen Harnstoffwerten der renalen Azotämien Bereiche, die weit über den vergleichbaren der extrarenalen liegen; so geht in keinem Fall einer extrarenalen Azotämie die Harnsäure über den Wert von 10 mg% hinaus, während wir bei den renalen Azotämien Werte bis über 15 mg% registrierten. Andererseits gibt es aber auch Fälle von renaler Azotämie mit gegenüber dem Harnstoff recht niedrigen Harnsäurewerten, so drei chronische Glomerulonephritiden (6, 11 und 16) und ein Fall von Amyloidnephrose (27).

Hieraus wird schon deutlich, daß nach der Harnsäurekonzentration im Serum keine Trennung zwischen renalen und extrarenalen Azotämien möglich ist. Fast immer aber haben wir gesehen, daß relativ hohe Harnsäurewerte bei beiden Azotämieformen als ein *signum mali ominis* zu betrachten waren. So beobachteten wir bei einem Fall von Herzinsuffizienz ante finem (42) mit 9,86 mg% Harnsäure einen im Vergleich zur Harnstoffkonzentration von 52,7 mg% besonders hohen Wert. Ähnliches bei einem Fall von hochgradigem Kollapszustand (49) und einem Fall von akuter Tubulusnekrose (18). Auch die Patienten 3 (subakute diffuse Glomerulonephritis), 14 (chronische Glomerulonephritis) und 21 (chronische Pyelonephritis) kamen später ad exitum. Bei den zuletzt genannten vier Fällen waren die Harnsäurewerte auf über 15 mg% angestiegen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß sowohl bei den renalen als auch extrarenalen Azotämien der Harnstoff stärker bzw. früher ansteigt als die Harnsäure. Insgesamt aber zeigt die Harnsäure kein einheitliches Verhalten. Ihre Serumkonzentration ergibt keine klaren Trennungsmöglichkeiten zwischen renalen und extrarenalen Azotämien.

4. Das Verhältnis von Harnstoff- und Xanthoproteinkonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie

Aus unseren Darstellungen (Abb. 10, Tab. 6 und 7) ist ersichtlich, daß das Xanthoprotein bereits frühzeitig, d.h. bei nur geringem Harnstoffanstieg, pathologische Werte erreicht. Dies gilt in gleichem Maße für renale wie

für extrarenale Azotämien. Praktisch in allen Fällen bleibt indessen der Anstieg des Xanthoproteins im Verhältnis hinter dem des Harnstoffs zurück : bis auf einige wenige Grenzfälle liegen alle Werte rechts der "Grenzgeraden".

Bei stärkerem Harnstoffanstieg verhält sich das Xanthoprotein recht unterschiedlich. Es kommen renale Azotämien mit einem relativ geringen Xanthoproteinwert vor (10, 11 und 21, chronische Glomerulonephritiden und chronische Pyelonephritis), aber auch extrarenale Azotämien mit einem relativ hohen Xanthoproteinwert (31, Myokardinfarkt, 49, Kollapszustand, und 51, Exsikkose).

Unter den extrem hohen Xanthoproteinwerten finden sich sowohl chronische Nierenerkrankungen als auch akute Zustandsbilder (18, akute tubuläre Nekrose und 29, reflektorische Anurie), in keinem Falle aber Patienten mit einer extrarenalen Azotämie. Einen für den entsprechenden Harnstoffwert ungewöhnlich hohen Xanthoproteinwert zeigte eine Patientin mit Cystenniere (30), die periodisch dialysiert wurde. Dies beruht wahrscheinlich auf der bekannten Tatsache, daß bei einer Dialyse der kleinmolekulare Harnstoff leichter als die Xanthoproteinsubstanzen ausgewaschen wird. Der absolut höchste Wert mit 153,0 Einheiten gelangte bei einem Fall von subakuter diffuser Glomerulonephritis zur Beobachtung.

Zusammenfassend kann man sagen, daß zwar der Harnstoff in nahezu allen Fällen stärker, jedoch nicht viel früher als das Xanthoprotein ansteigt. Mäßig hohe Xanthoproteinwerte findet man sowohl bei renalen als auch extrarenalen Azotämien, extrem hohe Xanthoproteinwerte jedoch nur bei den renalen Azotämien. Xanthoproteinwerte von über 50 Einheiten sind bei extrarenalen Azotämien selten.

5. Das Verhältnis von Harnstoff- und Indikankonzentration im Serum bei renaler und extrarenaler Azotämie

In diesen Darstellungen (Abb. 11, Tab. 6 und 7) zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen renaler und extrarenaler Azotämie. Von den 26 Fällen extrarenaler Azotämie weisen nur vier eine nur schwach positive Indikan-Schätzungsprobe auf. Kein Fall konnte als deutlich positiv angesprochen werden. Fälle mit mehr als 200 mg% Harnstoff zeigten nur dann eine positive Indikan-Schätzungsprobe, wenn es sich um eine renale Azotämie handelte. Im Bereich zwischen 100 und 200 mg% Harnstoff wurden nur zwei Fälle von renaler Azotämie mit einer negativen Schätzungsprobe beobachtet.

Abb. 10

Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen Harnstoff- und Xanthoproteinkonzentration im Serum bei renalen und extrarenalen Azotämien



Für die Differentialdiagnose ist also zusammenfassend wichtig, daß eine deutlich positive Indikan-Schätzungsprobe gegen eine renale Azotämie spricht.

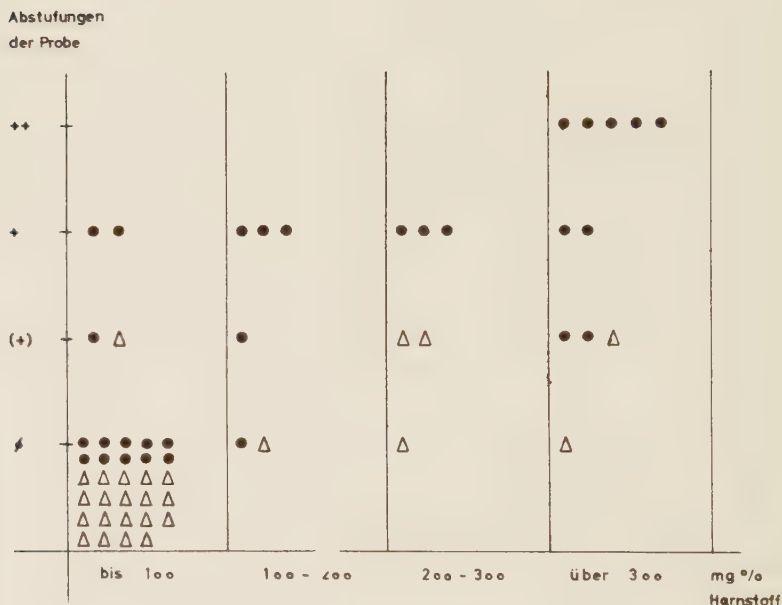


Abb. 11 Indikan-Schätzungsprobe bei 30 Fällen renalärer (●) und 26 Fällen extrarenaler (Δ) Azotämie

6. Das Verhältnis von Harnstoff- und Phosphatkonzentration im Serum bei renalärer und extrarenaler Azotämie

Auch in diesen Darstellungen (Abb. 12, Tab. 6 und 7) macht wie bei der Beobachtung der Harnsäure und des Xanthoproteins die "Grenzgerade" deutlich, daß der Harnstoff in jedem von uns untersuchten Fall von renalärer oder extrarenaler Azotämie stärker ansteigt als die ihm gegenübergestellte Substanz, in diesem Fall das anorganische Phosphat. Ganz allgemein läßt sich feststellen, daß sich die Phosphat-Konzentration auch bei stärkeren Azo-

tämien noch lange in Nähe des Normbereichs aufhalten. Dies trifft vor allem auf die extrarenalen Azotämien zu, bei denen sich die Phosphatspiegel bis zu einem Harnstoffwert von etwa 100 mg% praktisch noch unterhalb der Marke 4, 5 mg% des obersten Normalwertes bewegen. Insgesamt bleibt das anorganische Phosphat bis auf zwei Fälle mit mäßiger Erhöhung (50 und 51, beides Exsikkosen) bei allen extrarenalen Azotämien unter 5 mg%. Im übrigen finden sich stärker erhöhte Phosphatwerte - über 7 mg% - nur bei chronischen Niereninsuffizienzen, und zwar mit vorwiegend glomerulären Schädigungen (11, 12, 14, 16, 17, 27 und 28). Der Unterschied wird besonders deutlich bei Betrachtung der Fälle 3 und 18, subakute diffuse Glomerulonephritis und akute tubuläre Nekrose, die bei Harnstoffwerten von über 360 mg% nur halb so hohe Phosphatwerte wie die vergleichbaren chronischen Niereninsuffizienzen aufweisen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Phosphatwerte über 5 mg% gegen eine extrarenale Azotämie sprechen und Phosphatkonzentrationen über 7 mg% praktisch nur bei den chronischen Niereninsuffizienzen vorkommen, und zwar bei solchen mit glomerulären Schädigungen.

7. Verlaufsbeobachtungen einer extrarenalen Azotämie bei Myokardinfarkt und bei Exsikkose

Vier Patienten mit einem Myokardinfarkt konnten wir teilweise bis zu sieben Wochen mit den angegebenen blutchemischen Untersuchungen in ihrem Verlauf verfolgen. Aus den Kurvenabläufen in Abb. 13 ist ersichtlich, daß bei drei der vier Fälle der Harnstoff zu Beginn des Beobachtungszeitraumes erhöht war und langsam wieder in den Normbereich abfiel. Dem dabei beobachteten höchsten Harnstoffwert von 81,3 mg% bei Fall 34 entsprach auch der einzige Kreatininwert, der den Normalbereich knapp überschritt. Im gesamten weiteren Verlauf blieben die Kreatininwerte ständig normal und wurden auch im Fall des Patienten 34 durch einen pneumonischen Schub, der sich sofort in einem Anstieg des Harnstoffs äußerte, nicht beeinflusst. Ein ähnlich stabiles Bild zeigten auch die Phosphatkonzentrationen, die nur bei zwei Patienten kurzfristig und auch nur geringgradig den Normalbereich überschritten. Bei drei der vier Fälle war die Harnsäure erhöht, bei zwei davon ständig. Hier ist daran zu denken, daß die Harnsäurekonzentration, worauf wir noch zurückkommen werden, einer ganzen Reihe von extrarenalen Faktoren unterworfen ist und bei den ersten Blutentnahmen aus technischen Gründen die Einhaltung einer dreitägigen purinfreien Kost nicht möglich war. Einen unruhigen Verlauf zeigten auch die Kurven für den Xanthoproteinwert, wobei zwei

Abb. 12

Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen den Konzentrationen von Harnstoff und anorganischem Phosphat im Serum bei renalen und extrarenalen Azotämien

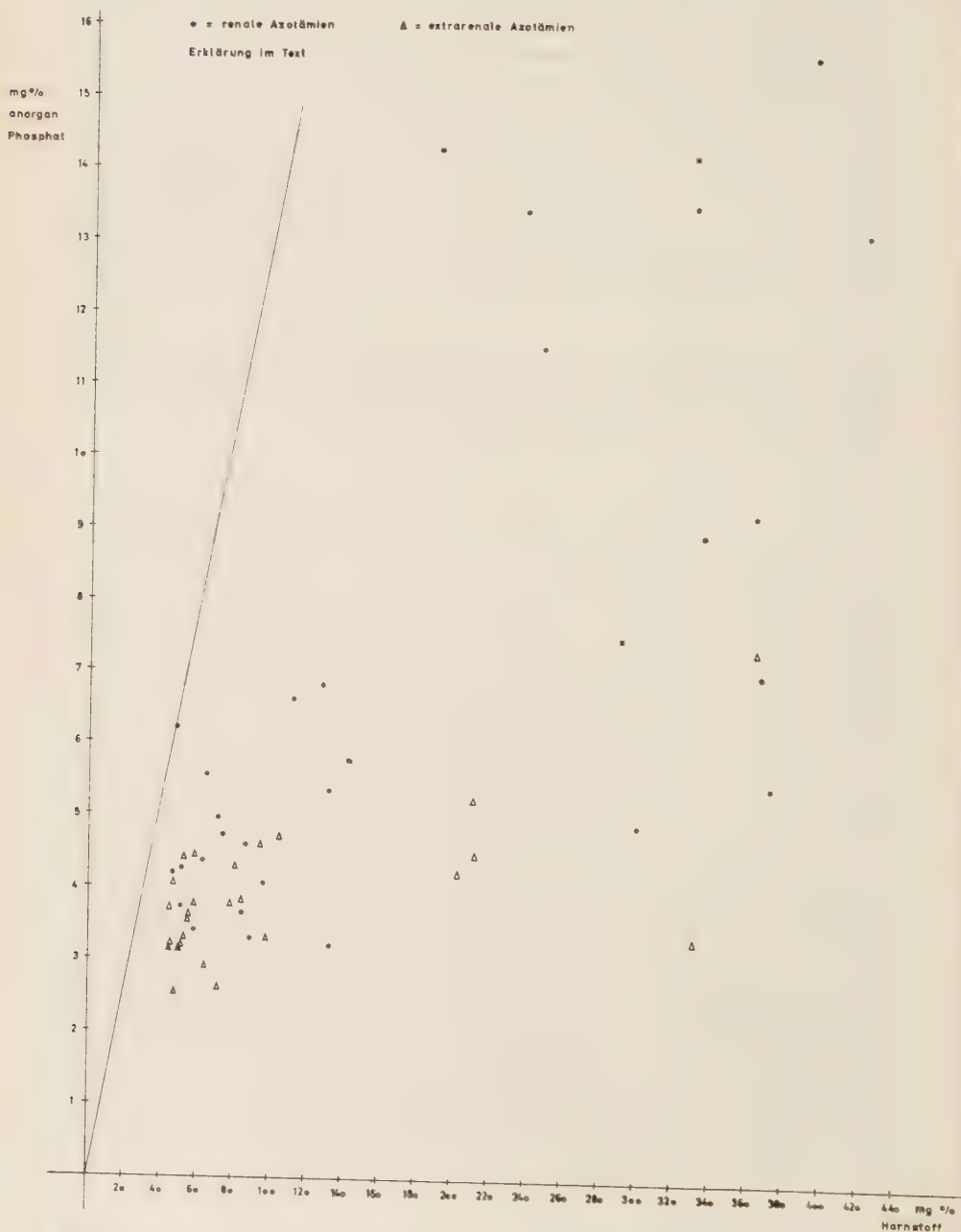
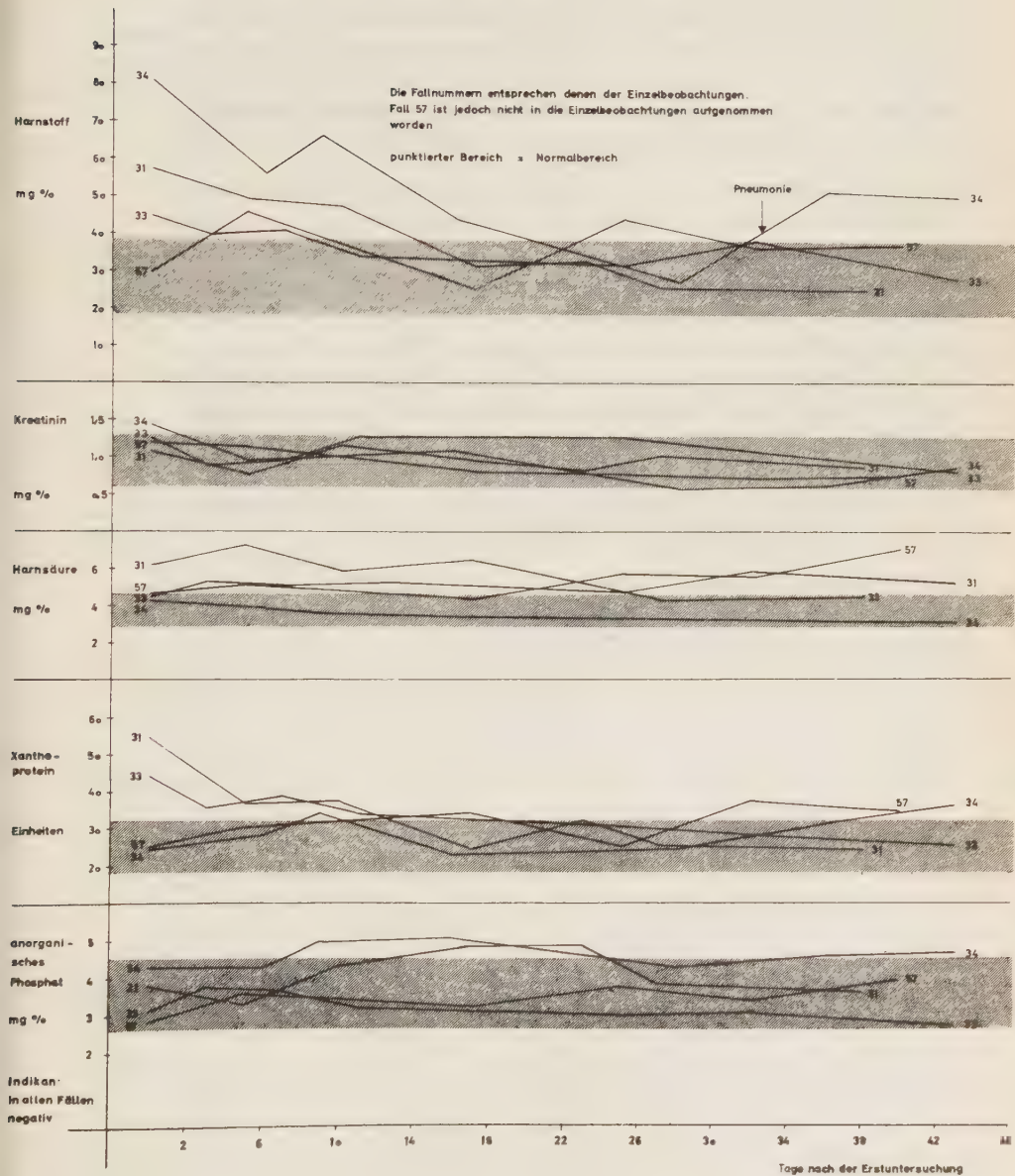


Abb. 13

Wiederholte Untersuchungen von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Xanthoprotein, Indikan und anorganischem Phosphat im Krankheitsverlauf bei vier Patienten mit Myokardinfarkt.



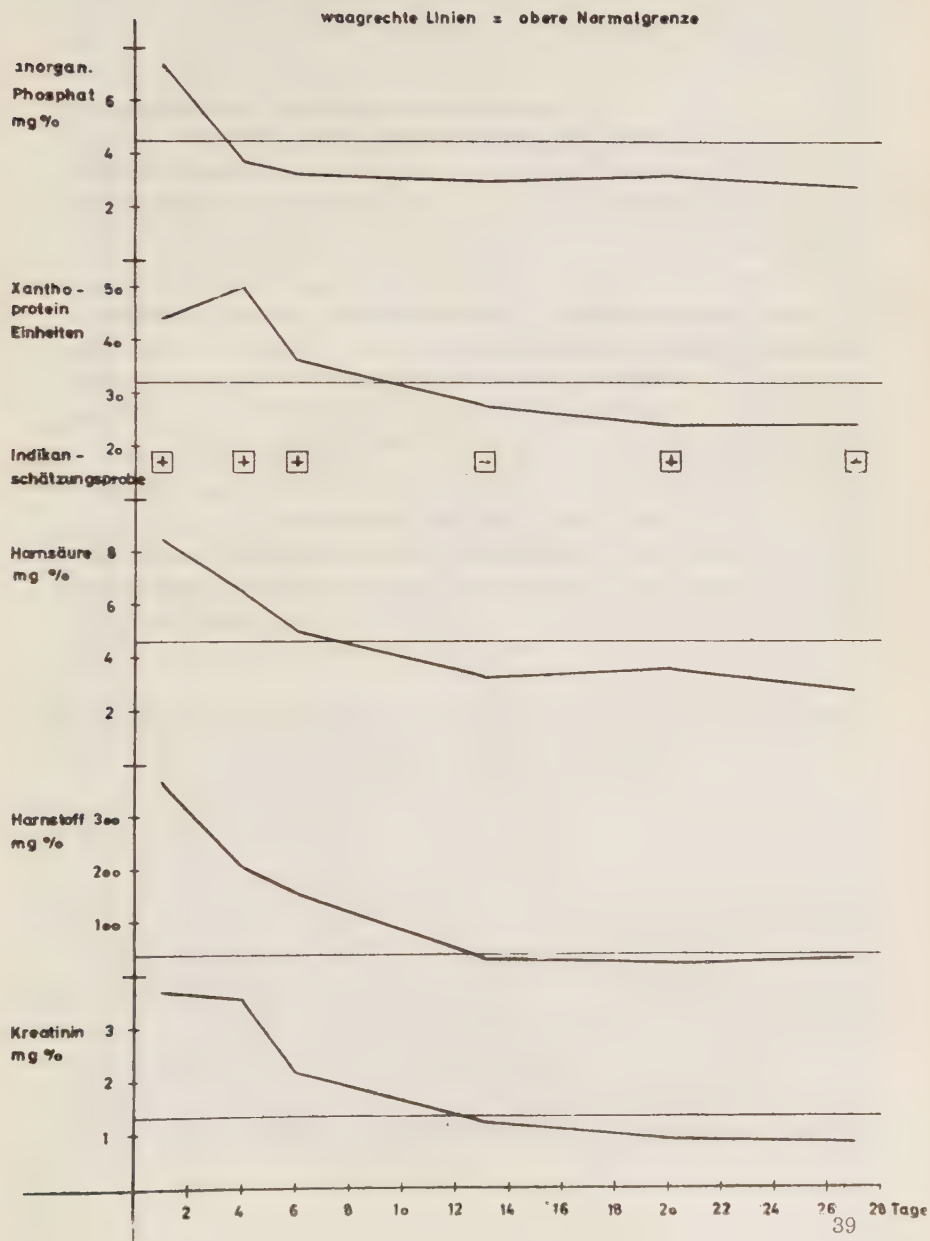
der vier Patienten eine deutliche Erhöhung kurz nach dem Infarktereignis aufwiesen und insgesamt jeder der Infarktpatienten im Verlauf wenigstens einmal mit seinem Xanthoproteinwert den Normalbereich überschritt. Ein frühzeitiges Ansteigen des Xanthoproteins, und zwar ganz allgemein bei renaler und extrarenaler Azotämie, hatten wir bereits weiter oben bei der Betrachtung des Verhältnisses von Harnstoff und Xanthoprotein feststellen müssen. Bei Fall 34 fiel auf, daß sich die Xanthoproteinwerte kurz nach dem Infarktereignis noch im Normalbereich bewegten und erst mit dem Auftreten der pulmonalen Affektion aus dem Rahmen fielen. Alle Patienten schließlich wiesen eine negative Indikan-Schätzungsprobe auf.

Bei der in ihrem Verlauf außerdem beobachteten Exsikkose bei infektiöser Gastroenteritis handelte es sich um eine 80jährige Patientin, die plötzlich mit heftigem Erbrechen und schleimig-wäßrigen Stühlen erkrankte. Es trat rasch eine Azotämie auf. Unter täglichen Infusionen, Kochsalzzufuhr, Antibiotika und Kreislaufmitteln kam es zum Rückgang der urämischen Symptome und zur Normalisierung der Rest-N-Werte. Unser Diagramm (Abb. 14) zeigt, daß nicht alle untersuchten Substanzen parallel mit dem Harnstoff wieder in den Normalbereich abfielen. Auffällig ist die rasche Normalisierung des anorganischen Phosphates im Serum und auch der verhältnismäßig schnelle Abfall der Harnsäure. Am ehesten gehen Harnstoff und Kreatinin synchron, wobei aber zu beachten ist, daß die Kreatininwerte von vornherein eine nur mäßige Erhöhung zeigten.

Wichtig erscheint uns bei allen Verlaufsbeobachtungen dieser extrarenalen Azotämien zusammenfassend, daß Kreatinin, Phosphat und Indikan nicht oder nur knapp den Normalbereich verließen.

Abb. 14

Verlaufsoeobachtung bei einem
Fall von akuter Gastroenteritis
mit Exsikkose.



V. Besprechung der Ergebnisse

Die Besprechung unserer Untersuchungen über das Verhalten von Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Xanthoprotein, Indikan und von anorganischem Phosphat im Serum bei den renalen und extrarenalen Azotämien macht zunächst eine Erörterung der Ausscheidungsmechanismen für die genannten Substanzen notwendig.

Vom Kreatinin ist bekannt, daß es bei normaler Serumkonzentration zwar überwiegend in den Glomeruli filtriert wird, aber nach Shanon (54) bei erhöhtem Blutspiegel in zunehmendem Maße eine tubuläre Sekretion stattfindet. Eine Rückresorption bei Schädigung des tubulären Systems nehmen Popper und Mandel (44) an.

Für unsere Frage bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß das Kreatininangebot nur wenig von äußeren Faktoren zu beeinflussen und als Endprodukt des Muskelstoffwechsels lediglich der Masse der Muskulatur proportional ist. Eine Niere mit normaler Funktion kann das gesamte ihr angebotene Kreatinin ausscheiden. Daher kann eine echte Kreatininerhöhung in erster Linie auf eine Einschränkung der Nierenfunktion zurückgeführt werden.

Im Gegensatz hierzu ist der Gehalt des Serums an Harnstoff in einem weit höheren Maße von extrarenalen Verhältnissen abhängig. Addis und Mitarbeiter (1) zeigten die direkte Abhängigkeit der Harnstoffkonzentration vom Eiweißgehalt der Nahrung bei gesunden Versuchspersonen. Es ist weiterhin bekannt, daß es trotz gleichbleibender Nierenschädigung nicht selten gelingt, den Harnstoffspiegel durch Einschränkung der Eiweißkost zu senken.

Der Harnstoff erscheint im Ultrafiltrat der normalen Niere in derselben Konzentration wie im Plasma. Im Gegensatz zum Kreatinin wird er aber schon normalerweise im wechselnden Ausmaß wieder rückresorbiert, und zwar zwischen 40 und 80%. Ferro-Luzzi (11) gebrauchte den Ausdruck "renale Rückresorptionshyperazotämie" für pathologische Verhältnisse. Er ging von der Vorstellung aus, daß die starke Abnahme der Harnstoff-Clearance bei tubulären Schädigungen die Folge einer verstärkten Harnstoff-Rückdiffusion durch die geschädigten Tubulusepithelien sei. Andererseits ergibt sich bei nicht geschädigtem Tubulusepithel und einer nur mäßigen Filtrationseinschränkung, wie sie etwa bei akuter Glomerulonephritis oder beginnender Nephrosklerose zu beobachten ist, insofern die Möglichkeit eines Ausgleiches, als eine geringere Rückresorption des Harnstoffs in den Tubuluszellen denkbar erscheint. Nach Volhard (61) und J. Frey (19) ist eine ausreichende Harnstoffausscheidung durch verstärkte kompensatori-

sche Chloridresorption (Aufrechterhaltung der Isotonie des Rückresorbates) im tubulären System noch möglich.

Es wird jedoch auch die aktive Exkretion des Harnstoffs durch die Tubuluszellen diskutiert (28, 53, 55). Heintz, Görlitz und Schneider (28) haben auf die Möglichkeit einer tubulären Harnstoffsekretion anhand von Untersuchungen mit Harnstoffbelastungen bei nierengesunden Personen hingewiesen. Auch Nierenphysiologen wie Schmidt-Nielsen (51) und Ullrich (60) schließen die Möglichkeit einer Harnstoffsekretion nicht aus.

Für die Harnsäure gilt nach neueren Untersuchungen die Auffassung, daß sie vollkommen ultrafiltrabel ist. Dennoch beträgt ihre Clearance nur etwa 1/10 der Inulin-Clearance. Der größte Teil der Harnsäure wird demnach wieder rückresorbiert. Darüberhinaus vermuten allerdings Gremels und Bodo (21) und Leuken (39) nach Tierversuchen, Spühler (55) nach Salyrgandiuresen beim Menschen auch eine aktive Harnsäuresekretion.

Die aromatischen Substanzen, die mit der Xanthoprotein- und Indikanreaktion erfaßt werden, kommen nach Becher (4) vorwiegend im Bereich der Tubuli zur Ausscheidung. Allerdings ist diese Annahme nicht sicher bewiesen. Die aromatischen Substanzen können zwar auf das Hundertfache des Serumwertes im Harn konzentriert werden, aber das ist auch von anderen, vorwiegend glomerulär filtrierten Substanzen bekannt.

Das anorganische Phosphat wird wie die übrigen Elektrolyte im Glomerulus filtriert und im wechselnden Ausmaß im Tubulus rückresorbiert, vielleicht auch sogar sezerniert. Völlige Klarheit hierüber herrscht noch nicht. Im allgemeinen bezieht man aber die Hyperphosphatämie bei Nierenkrankheiten mit Azotämie auf eine glomeruläre Ausscheidungsstörung. Heuchel (31), der hierzu einige Fälle demonstrierte, spricht von einer "Retentionshyperphosphatämie". Linneweh und Stave (40) sind nach neueren Untersuchungen wiederum der Ansicht, daß Hyperphosphatämie häufig Ausdruck einer Tubulusschädigung ist. Es würde also durch das geschädigte Tubulusepithel, ähnlich wie wir es beim Harnstoff diskutieren, zu einer Rückdiffusion und damit zu einer Retention kommen. Durch radiochromatographische Untersuchungen haben Heller und Hillmann (30) nachgewiesen, daß intravenös verabreichtes trägerfreies P^{32} sowohl im Serum als auch im Urin während der ersten vier Stunden in der Orthophosphatbande auftritt. Während aber die Radioak-

tivität im Serum kontinuierlich abnimmt, ist die spezifische Radioaktivität nach 130 Minuten im Urin um 32% höher als im Serum. Die Autoren folgern hieraus, daß eine tubuläre Phosphatsekretion besteht. Dieser Ausscheidungsmechanismus würde die Hyperphosphatämie als Ausdruck einer Tubulusschädigung erklären. Das geschädigte Epithel des Tubulus wäre zu einer Sekretion nicht mehr fähig.

Wichtig hierbei ist wiederum - ebenso wie beim Kreatinin -, daß eine Phosphaterhöhung praktisch als Folge einer Nierenschädigung anzusehen ist, wenn nicht ein schweres Schocksyndrom besteht, das auch ohne Nierenschädigung zu einer Hyperphosphatämie führen kann.

Betrachten wir nun zunächst das Verhältnis zwischen K r e a t i n i n und H a r n s t o f f, so stellen wir fest, daß der Kreatininwert bei den renalen Azotämien schon bei relativ geringem Harnstoffanstieg ebenfalls in pathologischen Bereichen liegt. In nur zwei Fällen blieb das Kreatinin bei den renalen Azotämien an der oberen Normalgrenze stehen, während der Harnstoff bis auf knapp 70 mg% angestiegen war. Umgekehrt läßt sich feststellen, daß bei den extrarenalen Azotämien die Kreatininwerte noch lange im Normalbereich verharren, während in mehreren Fällen der Harnstoff bereits die 100 mg%-Marke erreicht.

Insgesamt haben wir in keinem Fall von extrarenaler Azotämie eine Kreatininsteigerung über 4 mg% hinaus gesehen; in jedem Fall einer extrarenalen Azotämie indessen war im Verhältnis eine stärkere Harnstoff- als Kreatininsteigerung zu beobachten. Bei den beiden Fällen einer extrarenalen Azotämie, die aus dem Rahmen fielen - hier registrierten wir einen nahezu verhältnismäßigen Anstieg von Kreatinin und Harnstoff -, handelte es sich um Patienten mit einer Nierenanamnese (Fall 36 : Restzustände nach früher durchgemachter Nierenerkrankung unklarer Art; Fall 37 : autopsisch gesicherte Leberschädigung mit klinischem Verdacht auf ein "hepatorenales Syndrom"), also Fälle, bei denen der Faktor "extrarenal" in Zweifel gezogen werden mußte.

Setzen wir also bei den extrarenalen Azotämien den Harnstoff- und Kreatininwert zueinander in Beziehung und bilden einen Quotienten, so liegt er in allen Fällen bis auf die obengenannten Ausnahmen über der Zahl 27, die dem normalen Verhältnis der beiden Substanzen zueinander entspricht (s. Seite 26). Man kann infolgedessen bei einem differentialdiagnostisch strittigen Fall anhand einer Harnstoff- und Kreatininbestimmung mit nachfolgender Bildung des Quotienten aus beiden Werten Rückschlüsse auf die Natur der vorliegenden Azotämie ziehen : ein Quotient über 27 macht das Vorliegen einer extrarenalen Azotämie wahrscheinlich. Verständlicherweise

se ist es jedoch notwendig, daß jedes Laboratorium mit seinen eigenen Bestimmungsmethoden an einer ausreichenden Zahl von gesunden Personen den Quotienten bestimmt.

Allgemein läßt sich sagen : ist das Kreatinin bei leicht erhöhten Harnstoffwerten normal, dann liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine extrarenale Azotämie vor. Ist das Kreatinin erhöht, dann liegt sehr wahrscheinlich eine zusätzliche organische Nierenschädigung vor.

Extreme Kreatininsteigerungen - relativ stärker als die Harnstoffsteigerungen - weisen ausnahmslos nur Patienten mit einer Nierenschädigung auf : subakute diffuse Glomerulonephritis, chronische Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, Cystenniere, reflektorische Anurie. Zu weniger ausgeprägten Steigerungen des Kreatinins mit einem Anstiegsgradienten, der noch annähernd dem des Harnstoffs im Verhältnis parallel geht, führten gemischt oder vorwiegend tubuläre Krankheitsbilder : die chronische Pyelonephritis, die Amyloidnephrose und die akute Tubulusnekrose aus unserem Krankengut.

Setzen wir nun die oben diskutierten Ausscheidungsmechanismen des Kreatinins zu den Ergebnissen in Beziehung, dann wird verständlich, daß bei der heute vorwiegend vertretenen Auffassung einer glomerulären Ausscheidung des Kreatinins dort die höchsten Kreatininwerte im Serum zu finden sind, wo dieser Ausscheidungsmechanismus entscheidend gestört ist. Das sind in erster Linie die akute und chronische Glomerulonephritis und die Glomerulosklerose aus unserem Krankengut. Weniger schroffe Anstiege des Kreatinins sind dagegen bei den Fällen zu finden, wo sich die Nierenerkrankung primär im Tubulus manifestiert und den Glomerulus nur teilweise und sekundär in Mitleidenschaft zieht oder wo sie sich nur auf den Tubulus beschränkt : aus unserem Krankengut die chronische Pyelonephritis, die akute Tubulusnekrose, die Amyloidnephrose, das hepatorenale Syndrom.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so kann die Kreatininbestimmung in der Differentialdiagnose zwischen renalen und extrarenalen Azotämien eine wertvolle Hilfe sein. Absolut gesehen machen Werte über 4 mg% Kreatinin eine extrarenale Azotämie unwahrscheinlich. Ein extrem hoher Kreatininspiegel - 15 mg% und mehr - weist auf eine im Vordergrund stehende glomeruläre Schädigung hin. Ist das Kreatinin bei leicht erhöhten Harnstoffwerten normal, dann liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine extrarenale Azotämie vor. Ist demgegenüber das Kreatinin - etwa bei Harnstoffwerten bis 100 mg% - erhöht, dann liegt eine zusätzliche Nierenschädigung vor.

Wie wir weiter oben ausgeführt haben, wird zwar von manchen Autoren neben der Filtration des Kreatinins im Glomerulus bei pathologischen Verhält-

nissen - Tubulusschädigung oder erhöhter Kreatininspiegel im Blut - eine Rückresorption im Tubulus angenommen, doch stimmen Filtrationsgröße und Plasmakreatinin im allgemeinen insoweit überein, als jede Filtrations-senkung mit einer linearen Plasmakreatininsteigerung verbunden ist und so die Bestimmung des Serumkreatinins in der Praxis bis zu einem gewissen Grade die Filtratberechnung ersetzen kann (44). Beim Kreatinin ist eine Kompensation geringgradiger Filtrationsstörungen, wie sie beim Harnstoff durch eine verstärkte kompensatorische Chloridresorption diskutiert wird, nicht möglich. Einer Filtrationsstörung muß also obligatorisch eine Kreatininspiegelerhöhung folgen. Insofern ist eine schon mäßige Kreatininerhöhung ein verlässlicherer Hinweis auf ein beginnendes Nierenversagen als die Reststickstoff-Steigerung, während allerdings der diagnostische Wert der Harnstoffbestimmung für die Erkennung einer Nierenkrankheit mindestens genauso hoch wie die Kreatininbestimmung zu veranschlagen ist.

Auf die Wichtigkeit der Kreatininbestimmung haben schon *H o l t e n* und *R e h b e r g* (32) hingewiesen. Auch *B e c h e r* (3), *E g g - s t e i n* (9), *G a y e r* und *S a r r e* (20) und *H e i n t z* (27) empfehlen die Kreatininbestimmung im Serum. *S c h o e n* (52) hält die Kreatininbestimmung für besonders empfindlich zum Nachweis der beginnenden Niereninsuffizienz bei chronischer Pyelonephritis. *B o c k* (7) schlägt vor, bei jedem Gutachten in den Fällen, wo keine Clearance-Verfahren durchgeführt werden können, Kreatinin und Harnstoff zu bestimmen.

Bei der Untersuchung der *H a r n s ä u r e* waren unsere Ergebnisse nicht so eindeutig wie im Falle des Kreatinins. Aus den Vorstellungen über die Ausscheidungsmechanismen wäre abzuleiten, daß vorwiegend glomeruläre Schädigungen, wie wir sie bei den chronischen Glomerulonephritiden sehen, zu Harnsäureretentionen führen. Da die Harnsäure größtenteils schon unter normalen Umständen rückresorbiert wird, hätten tubuläre Schädigungen auf die Retention nur dann einen Einfluß, wenn man mit *S p ü h l e r* (55) für den Normalfall auch eine tubuläre Sekretion annähme, die dann bei Schädigung des Tubulusepithels unterbliebe.

Nun konnten wir freilich auch aus anderen Gründen keine so eindeutigen Ergebnisse erwarten. Schon *B e c h e r* (3) weist darauf hin, daß die Harnsäure bei vielen anderen Zustandsbildern, bei denen keine Niereninsuffizienz vorliegt, im Blut erhöht gefunden wird. *W e t z e l s* und *H e r m s* (63) beobachteten bei Parallelbestimmungen von Reststickstoff und Harnsäure im Serum während der Insuffizienzphase der akuten Tubulusnekrose (82 Bestimmungen) ein völlig uncharakteristisches Verhalten der Harnsäure. *K o h n* und *P r o z a n* (37) untersuchten 50 Patienten mit Myokardinfarkt und

fanden bei Männern über die Norm erhöhte durchschnittliche Harnsäurewerte von 6,5 mg%, bei den Frauen von 5,3 mg%. 91% der Männer wiesen einen Harnsäurespiegel von über 5 mg% auf. Die Harnsäure wurde mit der unserem Verfahren ähnlichen Phosphorwolfram-Natriumcyanid-Methode bestimmt (Normalwerte zwischen 2,8 und 4,6 mg%). Es wird dabei ein Zusammenhang zwischen Koronarerkrankungen und erhöhtem Harnsäurespiegel diskutiert.

Das Beispiel zeigt, von welchen Fehlerquellen die Harnsäurebestimmung bei Azotämien belastet sein kann. Es sei außerdem daran erinnert, daß Pykniker schon normalerweise einen erhöhten Harnsäurespiegel aufweisen und weiterhin Harnsäureerhöhungen bei Gicht, Leukämie und Polycytämie vorkommen. Nicht zuletzt liegen auch Schwierigkeiten in der Methodik der Bestimmung, da erst eine dreitägige purinfreie Kost absolut vergleichbare Werte liefert und diese Bestimmung in der Praxis kaum eingehalten werden kann, wenn es um eine schnelle Entscheidung differentialdiagnostischer Art geht.

Unsere nach diesen Vorbehalten zu besprechenden Ergebnisse zeigen zunächst die höchsten Harnsäureretentionen innerhalb der renalen Azotämien, und hier besonders bei den Fällen mit vorwiegend glomerulären Schädigungen. Es kommen jedoch auch Fälle von chronischen Niereninsuffizienzen und hoher Harnstoffkonzentration mit niedriger Harnsäurekonzentration vor, genauso wie wir extrarenale Azotämien finden, bei denen es zu erheblichen Harnsäureretentionen gekommen war. Allerdings gingen die Harnsäurekonzentrationen bei den extrarenalen Azotämien nie über 10 mg% hinaus. Die Harnsäure zeigt also, sieht man davon ab, daß Harnsäurekonzentrationen über 10 mg% praktisch nur bei renalen Azotämien vorkommen, ein völlig uncharakteristisches Verhalten. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von B e c h e r (3) konnten wir in keinem Fall feststellen, daß zu Beginn einer Niereninsuffizienz von den harnpflichtigen Substanzen die Harnsäure zuerst und zunächst am stärksten ansteigt. Wir haben zwar unsere Fälle so ausgewählt, daß nur Patienten mit einem Harnstoffwert über 45 mg% in die Untersuchung aufgenommen wurden, doch zeigen auch die schwachen Azotämien kein aus dem Rahmen fallendes Verhalten. Kamen hohe Harnsäurewerte bei extrarenalen Azotämien zur Beobachtung, so handelte es sich fast ausnahmslos um Patienten, die später ad exitum kamen, also um Finalstadien der Grundkrankheit. Hierin glichen diese extrarenalen Azotämien den renalen Azotämien im Finalstadium ihres Nierenleidens.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Serumkonzentration der Harnsäure keine klaren Trennungsmöglichkeiten zwischen renalen und ex-

trarenalen Azotämien ergibt und somit für eine Differentialdiagnose zwischen beiden Azotämienformen nicht geeignet erscheint. Allenfalls läßt sich sagen, daß exzessiv hohe Harnsäurewerte über 10 mg% gegen eine extrarenale Azotämie sprechen.

Nach dem tubulären Ausscheidungsmechanismus der *a r o m a t i s c h e n* K ö r p e r (4) sollte erwartet werden, daß die Höhe ihrer Retention als Maßstab der Tubulusfunktionsstörung gilt. Akute glomeruläre Erkrankungen dürften daher keinen Anstieg der aromatischen Substanzen erkennen lassen, solange es nicht zu stärkerer Oligurie oder gar Anurie kommt. Fälle mit ausgesprochener Alteration der Tubulusepithelien müßten einen besonders deutlichen Anstieg der genannten Substanzen aufweisen.

Unsere beiden beobachteten Fälle von akuter diffuser Glomerulonephritis zeigten dieses Verhalten: bei einem schwach erhöhten Harnstoff- aber deutlich angehobenem Kreatininwert als Zeichen der glomerulären Alteration blieben die Xanthoproteinwerte völlig im Normalbereich. Auch die Indikan-Schätzungsprobe fiel negativ aus. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Azotämie nicht erheblich war (Fall 1 und 2). Erst bei stärkerer Oligurie, wie ein Fall von subakuter diffuser Glomerulonephritis zeigt (3), stieg das Xanthoprotein auf den höchsten von uns beobachteten Wert von 153 Einheiten an; die Indikan-Schätzungsprobe fiel hier doppelt positiv aus.

Bei den chronischen Glomerulonephritiden sahen wir recht unterschiedliche Verhältnisse. In den weitaus meisten Fällen bestand zwar eine Retention an aromatischen Substanzen, doch ging die Retention nicht immer den steigenden Harnstoffwerten verhältnismäßig parallel und blieb oftmals erheblich zurück. Auch das Verhalten der aromatischen Substanzen untereinander zeigte Differenzen, indem Fälle mit positiver Indikan-Schätzungsprobe aber noch normalen Xanthoproteinwerten und umgekehrt zur Beobachtung gelangten. Im allgemeinen konnten wir freilich feststellen, daß bei einem Xanthoproteinwert von über 50 Einheiten auch die Indikan-Schätzungsprobe positiv ausfiel.

Die Differenzen zwischen Xanthoprotein- und Harnstoffanstieg bei den chronischen Glomerulonephritiden können wir nur so erklären, daß den glomerulären Erkrankungen in unterschiedlichem Ausmaß auch eine Tubulusschädigung zugrundeliegt. Gerade die chronischen Glomerulonephritiden führen fast regelmäßig zu deszendierenden Erkrankungen des Nephrons, wie schon von V o l h a r d und F a h r (62) angegeben worden ist. Es kommt neben pathologisch-anatomischen Veränderungen zu Funktionsstörungen der Tubuli, die B e c h e r (4) als "wahre Harnkanälcheninsuffizienz" bezeichnet.

Nicht ganz erklärbar dagegen waren die Befunde bei den primär oder vorwiegend tubulären Erkrankungen, die nach dem diskutierten tubulären Ausscheidungsmechanismus der aromatischen Substanzen rascher und stärker Retentionen zeigen sollten. Die Xanthoproteinwerte lagen zwar bei einem Fall von akuter Tubulusnekrose (18) besonders hoch - H e i n t z und Mitarbeiter (29) halten das für ein Charakteristikum der akuten Tubulusnekrose - doch zeigten unsere Fälle von chronischer Pyelonephritis und hepatorenalem Syndrom keine gegenüber den primär glomerulären Erkrankungen ins Gewicht fallenden Unterschiede. Die Retentionen hielten sich bei allerdings auch nur mäßiger Azotämie in engen Grenzen. Bei drei von acht Fällen lagen die Xanthoproteinwerte sogar im Normbereich.

Diese Befunde wären allenfalls damit erklärbar, daß bei leichteren tubulären Alterationen mit geringer Azotämie eine noch genügende Konzentrationsfähigkeit für die aromatischen Substanzen besteht, und daß erst bei stärkerer Schädigung auch hier eine Retention eintritt. Ein Ansteigen der aromatischen Substanzen im Blut wäre somit als ein relativ ungünstiges prognostisches Zeichen zu werten.

Nun befinden sich freilich in unserem Krankengut auch Fälle von extrarenaler Azotämie (31, 49 und 51) mit höheren Xanthoproteinwerten. Den höchsten Wert von 64,5 Einheiten sahen wir bei einem Patienten mit hochgradigem Kollapszustand, der später ad exitum kam (49). Hier betrug die Harnstoffretention nur 71,7 mg%, doch wies die mit 9,71 mg% auch höchste Harnsäureretention aller extrarenalen Azotämien schon auf eine ungünstige Prognose hin. Den zweithöchsten Xanthoproteinwert mit 62,5 Einheiten innerhalb der extrarenalen Azotämien erreichte eine Patientin mit Exsikkose (51), die allerdings auch schon einen Harnstoffwert von 212,2 mg% aufwies. Auch diese Patientin kam ad exitum. R e i n w e i n (47) hat die besondere Bedeutung der Wasserverarmung für das Zustandekommen einer Retention auch der aromatischen Substanzen hervorgehoben. Allerdings wiesen zwei andere Patienten mit Exsikkose (Fall 50 und 52) bei einem Harnstoffspiegel von 365,6 bzw. 84,3 mg% fast keine Retention an aromatischen Substanzen auf, so daß wir diese Befunde nicht bestätigen konnten. Mit 54,75 Einheiten erreichte ein Patient mit Herzinfarkt den dritthöchsten Xanthoproteinwert bei den extrarenalen Azotämien.

Hier betrug die Harnstoff-Konzentration im Vergleich nur 57,4 mg%. Auch bei zwei anderen Infarktpatienten fiel bei nur mäßig erhöhtem Harnstoffspiegel ein mit 44,25 bzw. 41,25 Einheiten relativ stark erhöhter Xanthoproteinwert auf (Fälle 33 und 36). Zu diskutieren wäre hier die Hypothese von B e c h e r (4), wonach bei schwerem Herzinfarkt mit Herzinsuffi-

zienz schließlich auch eine funktionelle Niereninsuffizienz durch Hypoxie mit Erhöhung der aromatischen Substanzen im Blut eintrete. Hiergegen läßt sich aber einwenden, daß die von uns beobachteten Fälle mit Myokardinfarkt durchweg einen normalen Kreatininwert aufweisen; die Kreatininkonzentration im Serum ist aber nach unseren obigen Darlegungen ein sehr empfindlicher Indikator für eine beginnende Niereninsuffizienz. Hinzu kommt, daß auch die Harnstoffwerte durchweg bei diesen Fällen noch unter 100 mg% lagen.

Betrachtet man diese Ergebnisse unter dem Blickwinkel der Brauchbarkeit für eine Differentialdiagnose zwischen renalen und extrarenalen Azotämien zusammenfassend, so hat die Xanthoproteinbestimmung im Einzelfall keine Beweiskraft. Man kann nur sagen, daß Xanthoproteinwerte über 70-80 Einheiten bei extrarenalen Azotämien praktisch nicht vorkommen. Auch B e c h e r (3) beobachtete schon, daß die Xanthoproteinreaktion bei leichteren Funktionsstörungen versagte und uncharakteristische Ergebnisse lieferte. Bei der Bestimmung ist ferner zu berücksichtigen, daß schwere Leberfunktionsstörungen zu einem Anstieg der Xanthoproteinreaktion führen können.

Eindeutiger werden die Befunde, wenn man die Indikan-Schätzungsprobe allein heranzieht. Hier haben unsere Untersuchungen ergeben, daß nur die renalen Azotämien deutliche und stark positive Farbreaktionen zeigen (Abb. 11). Aus unserer Abb. wird ersichtlich, daß selbst Patienten mit einer extrarenalen Azotämie und Harnstoffwerten bis über 300 mg% höchstens schwach positive Reaktionen aufweisen. Auffälligerweise gehen dabei, wie schon oben geschildert, Xanthoproteinreaktion und Indikan-Schätzungsprobe nicht immer parallel.

Da die Indikan-Schätzungsprobe leicht durchführbar und klinisch von ausreichender Genauigkeit ist, halten wir sie bei einer festgestellten Azotämie - entweder durch die Bestimmung des Reststickstoffes oder des Harnstoffes - durchaus für differentialdiagnostisch verwertbar. Sie ist freilich der Kreatininbestimmung unterlegen, weil sie erst bei Harnstoff-Konzentrationen über 100 mg% an Aussagekraft gewinnt, während sich bei einem normalen Reststickstoff schon ein erhöhtes Kreatinin finden kann. Insofern ist die Indikan-Schätzungsprobe gerade bei der Differentialdiagnose zwischen akuten renalen Azotämien und extrarenalen Azotämien unter 100 mg% Harnstoff nicht brauchbar.

Bei der Betrachtung der Darstellung über das Verhältnis zwischen H a r n s t o f f u n d a n o r g a n i s c h e m P h o s p h a t (Abb. 12, Tab. 6 und 7) zeigt sich, daß der Harnstoff sowohl bei den renalen als auch ex-

trarenalen Azotämien eindeutig im Verhältnis stärker ansteigt als das Phosphat. Außerdem fällt auf, daß im allgemeinen die extrarenalen Azotämien mit einem normalen oder nur schwach erhöhten Phosphatspiegel einhergehen, während exzessiv hohe Phosphat-Konzentrationen allein den renalen Azotämien zukommen.

Unsere Untersuchungen zeigen allerdings auch Fälle von erheblicher renaler Azotämie mit nur schwach erhöhter Phosphatämie (Fall 3, 18 und 21). Bei Fall 3 und 18 handelte es sich um ein akutes Geschehen, bei Fall 21 um eine chronische Pyelonephritis, in keinem Fall also um ein Krankheitsbild, bei dem eine chronische Schädigung des *G l o m e r u l u s* im Vordergrund stand. Gerade jene Krankheitsbilder aber sehen wir bei den Fällen mit den höchsten Phosphatretentionen. Wir konnten damit die Befunde *H e u c h e l s* (31) bestätigen. Dieser fand, daß bei den akuten Azotämien die zugehörigen Serum-Phosphorwerte relativ niedriger liegen als unter gleichen Umständen bei den chronischen Niereninsuffizienzen. Von *L i n n e w e h* und *S t a v e* (40) wird zwar nach klinischen Beobachtungen und tierexperimentellen Untersuchungen darauf hingewiesen, daß die Hyperphosphatämie nicht nur durch starke Drosselung der glomerulären Filtration zustandekommt, sondern auch Ausdruck einer Tubulusschädigung sein kann, doch scheint uns, wie auch unsere Fälle von akuter renaler Azotämie zeigen, die letztere Genese der Hyperphosphatämie mehr in den Hintergrund zu treten.

Im Hinblick auf die Differentialdiagnose zwischen renalen und extrarenalen Azotämien eröffnet nach dem Gesagten die Bestimmung des anorganischen Phosphates wenig Möglichkeiten der Unterscheidung zwischen akuten renalen Azotämien und extrarenalen Azotämien. Man kann lediglich sagen, daß eine Phosphatkonzentration von über 5 mg% gegen eine extrarenale Azotämie spricht. Ihre Bedeutung hat die Bestimmung des anorganischen Phosphates in der Abgrenzung chronischer glomerulärer Erkrankungen von anderen Krankheitsbildern mit einer Azotämie. Werte über 10 mg% Phosphat sprechen für eine chronische, vorwiegend glomeruläre Niereninsuffizienz.

Bemerkenswert erscheint uns noch, daß in den weitaus meisten Fällen von Azotämie Phosphat- und Indikankonzentration gleichsinniges Verhalten zeigen. So war z. B. bei unseren Fällen von chronischer Pyelonephritis eine schwach positive Indikanreaktion stets auch mit einem schwach erhöhten Phosphatspiegel verbunden, eine negative Indikanreaktion mit einem normalen Phosphatspiegel, während gleichzeitig die Harnstoff-Konzentrationen zwischen 74 und 301 mg% schwankten. Bei den akuten renalen Azotämien blieb freilich die nur schwach erhöhte Phosphatkonzentration hinter einer

jeweils positiven oder stark positiven Indikanreaktion zurück, während wiederum das anorganische Phosphat bei den chronischen Niereninsuffizienzen mit positiver Indikanreaktion stets auch deutlich erhöht war. Zusätzliche differentialdiagnostische Schlüsse, evtl. durch gleichzeitige Bestimmung des anorganischen Phosphates und Durchführung der Indikanprobe, scheinen uns in Anbetracht des in der Gesamtheit der Fälle doch uncharakteristischen Verhaltens nicht möglich.

Die von uns an die Einzeluntersuchungen angeschlossenen *V e r l a u f s - b e o b a c h t u n g e n* (Abb. 13 und 14) bei vier Patienten mit einem Myokardinfarkt und einer Patientin mit einer Exsikkose geben einen Längsschnitt durch die bisher von uns gewonnenen Ergebnisse.

Insbesondere bei den Verlaufsbeobachtungen der Myokardinfarkte wird deutlich, daß das Kreatinin die differentialdiagnostisch wertvollste der untersuchten Substanzen ist. In nur einem einzigen Fall war bei einer deutlichen Azotämie eine schwache Erhöhung über den obersten Normalwert von 1,3 mg% hinaus feststellbar. Die Harnstoffwerte zeigten sich dagegen im Anschluß an das akute Ereignis im Rahmen des "humoralen Kollapssyndroms" (23) zumeist erhöht. Einen verzögerten Harnstoffanstieg ab 6. bis 10. Tag, wie ihn *T i e t z e* und *S c h u l z* (58) sahen, konnten wir allerdings nicht beobachten. Bis auf einen Fall mit einem Gipfel am 5. Tag zeigten unsere beobachteten Patienten den höchsten Harnstoffanstieg stets unmittelbar nach Klinikaufnahme. Die Harnsäure blieb in nur einem Fall durchgehend im Normalbereich. Dies bestätigt die Untersuchungen von *K o h n* und *P r o z a n* (37), die durchweg bei Infarktpatienten erhöhte Harnsäurewerte fanden. Wichtig erscheint, daß das anorganische Phosphat praktisch immer normal blieb, von einer ganz geringfügigen Überschreitung des obersten Normalwertes bei zwei Patienten abgesehen. Zwei der vier Patienten wiesen zu Beginn einen erhöhten Xanthoproteinwert auf. Die Indikan-Schätzungsprobe jedoch blieb in allen Fällen negativ.

Die Verlaufsbeobachtungen dieser extrarenalen Azotämien zeigen die Brauchbarkeit der Kreatinin-, Phosphat- und Indikan-Bestimmung zur Differentialdiagnose: die genannten Substanzen werden bei extrarenalen Azotämien bis 100 mg% Harnstoff praktisch nicht retiniert.

Ein schnelles Absinken der retinierten Substanzen nach Überwindung der akuten Phase demonstriert die Verlaufsbeobachtung bei einer Patientin mit Exsikkose infolge akuter Gastroenteritis. Hier war der Harnstoff auf 365,6 mg% im Serum angestiegen. Besonders deutlich kann man das beim anorganischen Phosphat beobachten, das bereits wieder zur Norm zurückgekehrt

ist, während sich die Konzentration des Harnstoffs noch um 200 mg% bewegt. Die anderen Substanzen kehren synchron mit dem Harnstoff wieder zur Norm zurück, wobei nur die Harnsäure etwas vorseilt.

Das schnelle Absinken der bei der bestehenden Hypovolämie nahezu gleichmäßig angestiegenen untersuchten Substanzen spricht für eine funktionelle und gegen eine organische Störung. Das Beispiel unterstreicht die Brauchbarkeit der Kreatinin-, mit Einschränkung auch der Phosphat- und Indikanbestimmung für die Differentialdiagnose zwischen renalen und extrarenalen Azotämien.

VI. Zusammenfassung

Durch Untersuchungen über das Verhalten von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Xanthoprotein, Indikan und anorganischem Phosphat im Serum bei 30 Fällen von renaler und 26 Fällen von extrarenaler Azotämie wurde nachgeprüft, ob die Konzentration der genannten Substanzen im Serum zur Differentialdiagnose zwischen renalen und extrarenalen Azotämien verwertbar ist. Außerdem wurden ergänzend Verlaufsbeobachtungen bei vier Fällen von Myokardinfarkt und einem Fall von Exsikkose angestellt.

Bei der Auswertung der Untersuchungen wurde jeweils der Harnstoff den übrigen untersuchten Stoffen gegenübergestellt, da er für den Reststickstoffanstieg quantitativ am wichtigsten ist. Folgendes wurde festgestellt :

1. Die Kreatininbestimmung im Serum kann zur Differentialdiagnose zwischen renalen und extrarenalen Azotämien herangezogen werden. Ist das Kreatinin bei leicht erhöhten Harnstoffwerten normal, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine extrarenale Azotämie vor. Werte über 4 mg% Kreatinin machen eine extrarenale Azotämie unwahrscheinlich. Extrem hohe Kreatininspiegel weisen auf eine im Vordergrund stehende glomeruläre Schädigung hin. Liegt, rechnerisch ausgedrückt, ein aus Harnstoff- und Kreatininwert gebildeter Quotient über 27 - diese Zahl entspricht dem normalen Verhältnis beider Substanzen zueinander - dann handelt es sich mit Wahrscheinlichkeit um eine extrarenale Azotämie.

2. Die Harnsäurebestimmung ist zur Differentialdiagnose zwischen renalen und extrarenalen Azotämien nicht geeignet. Die Werte streuen stark und sind von zahlreichen, oft nicht kontrollierbaren Faktoren wie Diät, Konstitutionstyp und Grundkrankheit abhängig.

3. Die Bestimmung der aromatischen Substanzen mit Hilfe der Xanthoproteinreaktion ergibt differentialdiagnostisch in Einzelfall keine Beweiskraft, hat jedoch in der Gesamtheit der Fälle eine gewisse Bedeutung. Xanthoproteinwerte über 70-80 Einheiten kommen praktisch bei extrarenalen Azotämien nicht vor.

Eine differentialdiagnostisch größere Bedeutung hat die Indikan-Schätzungsprobe. Deutlich positive Indikan-Schätzungsproben bei allen Schweregraden von Azotämie sprechen gegen eine extrarenale Ursache.

4. Die Bestimmung des anorganischen Phosphates hat ihre Bedeutung in der Abgrenzung chronischer glomerulärer Erkrankungen von anderen Krankheitsbildern mit einer Azotämie, wobei Werte über 10 mg% Phosphat für eine chronische, vorwiegend glomeruläre Niereninsuffizienz sprechen. Akute renale Azotämien und extrarenale Azotämien können mit Hilfe der Bestimmung des anorganischen Phosphates nicht voneinander abgegrenzt werden. Bei beiden Krankheitszuständen besteht eine nur schwache Hyperphosphatämie. Man kann aber feststellen, daß eine Phosphatkonzentration von über 5 mg% gegen eine extrarenale Azotämie spricht.

VII. Literaturangaben

- (1) Addis, Th., E. Barrett, L.J. Poo and D.W. Yuen : J. Clin. Invest. 26, 869 (1947)
- (2) Barrett, E. and Th. Addis : J. Clin. Invest. 26, 875 (1947)
- (3) Becher, E.: Blut- und Harndiagnostik. Gustav Fischer, Jena, 1941
- (4) Becher, E.: Nierenkrankheiten. Gustav Fischer, Jena, 1944
- (5) Bell, R.D. and E.A. Doisy : J. Biol. Chem. 44, 55 (1920)
- (6) Blum, L.: Ann. phys. et physicochim. biol. 4, 660 (1928)
- (7) Bock, H.E.: Doppelseitige hämatogene Nierenerkrankungen in Fischer-Herget-Molineus : "Das ärztliche Gutachten im Versicherungswesen", Bd. II, Ambrosius Barth, München, 1955
- (8) Briggs, A.P.: J. of Biol. chem. 53, 13 (1922)
- (9) Eggstein, M.: Das ärztl. Lab. 4, 33 (1958)
- (10) Ellingshaus, J.: Hoppe-Seylers Z. f. phys. Chem. 150, 211 (1925)
- (11) Ferro-Luzzi, G.: Z. f. exp. Med. 94, 709 (1934)
- (12) Ferro-Luzzi, G., A. Saladino und S. Santamaura : Z. f. exp. Med. 96, 250 (1935)
- (13) Fiske, C.H. and Y. Subbarow : J. of Biol. Chem. 66, 375 (1925)
- (14) Folin, O.: J. of Biol. Chem. 17, 475 (1914)
- (15) Folin, O.: J. of Biol. Chem. 54, 153 (1922)
- (16) Folin, O.: Hoppe-Seylers Z. f. phys. Chem. 228, 268 (1934)
- (17) Folin, O. and R.D. Bell : J. of Biol. Chem. 29, 329 (1917)
- (18) Folin, O. and W. Denis : J. of Biol. Chem. 13, 469 (1912)
- (19) Frey, J.: Pathophysiologische Fragen über Tubulusfunktionen in "Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion", 3. Freiburger Symposion, Springer, Berlin, 1955
- (20) Gayer, J. und H. Sarre : Med. Welt 36, 1357 (1958)
- (21) Gremels, H. and H. Bodo : Proc. Roy. Soc. 100, 336 (1933)
- (22) Haden, R.L.: J. of Biol. Chem. 56, 469 (1923)
- (23) Hauß, W.: Klin. Wschr. 28, 537 (1950)
- (24) Heilmeyer, L. und W. Krebs : Biochem. Z. 223, 365 (1930)
- (25) Heintz, R.: Extrarenale Azotämie, extrarenales Nierensyndrom und akute Nephrose, Habilitationsschrift, Frankfurt am Main, 1954
- (26) Heintz, R.: Erg. inn. Med. N.F. 6, 335 (1955)
- (27) Heintz, R.: Das ärztl. Lab. 4, 1 (1958)
- (28) Heintz, R., F. Görlitz und E. Schneider : Klin. Wschr. 34, 1227 (1956)
- (29) Heintz, R., H. Losse und H. Barth : Ärztl. Forsch. 7, 401 (1953)

- (30) Heller, S. und G. Hillmann : Klin. Wschr. 39, 257 (1961)
- (31) Heuchel, G.: Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 63, 673 (1957)
- (32) Holten, C. and P.B. Rehberg : Acta Med. Scand. 74, 479 und 538 (1931)
- (33) Jaffe, M: Z. f. phys. Chem. 10, 391 (1886)
- (34) Jolles, A.: Z. f. phys. Chem. 87, 310 (1913)
- (35) Jolles, A.: Z. f. phys. Chem. 94, 79 (1915)
- (36) Klein, G. und K. Tauböck : Biochem. Z. 241, 413 (1931)
- (37) Kohn, P. M. and G. B. Prozan : J. Am. Med. Ass. 170, 1909 (1959)
- (38) Kostir, J. V. and V. Rabek : Biochim. et biophys. Acta 5, 210 (1950)
- (39) Leuken, B.: Arch. ges. Physiol. 229, 557 (1931)
- (40) Linneweh, F. und U. Stave : Klin. Wschr. 34, 1024 (1956)
- (41) Lohmann, K. und L. Jendrassik : Biochem. Z. 178, 419 (1926)
- (42) Lusczak, A.: Abh. aus d. Gesamtgeb. d. Hyg. 17, 27 (1935)
- (43) Nonnenbruch, W.: Münch. Med. Wschr. 146 (1942)
- (44) Popper, H. und E. Mandel : Erg. inn. Med. 53, 685 (1937)
- (45) Popper, H., E. Mandel und H. Mayer : Biochem. Z. 291, 354 (1937)
- (46) Randerath, E. und A. Bohle : Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 65, 250 (1959)
- (47) Reinwein, H.: Med. Klin. 1336 (1939)
- (48) Reinwein, H.: Extrarenale Azotämie, in E. Becher : "Nierenkrankheiten", Bd. II, Gustav Fischer, Jena, 1947
- (49) Sarre, H.: Nierenkrankheiten, Georg Thieme, Stuttgart, 1958
- (50) Scheel, K. C.: Z. f. anal. Chem. 105, 256 (1936)
- (51) Schmidt-Nielsen, B., K. J. Ullrich, R. O'Dell, G. Pehling, C. W. Gottschalk, W. E. Lassiter and M. Mylle : Micropuncture study of the composition of fluid from cortical nephrons in the rat kidney in "Proceed. First Intern. Congr. Nephrology, S. 13, S. Karger, Basel and New York, 1961
- (52) Schoen, R.: Dt. Med. Journ. 12, 242 (1961)
- (53) Semmelroth, R.: Urämie, Ursachen, Symptomatologie, Pathophysiologie und Verlauf bei 100 Fällen der Med. Universitätsklinik Marburg. Inaugural-Diss., Marburg 1955
- (54) Shannon, J. A.: J. Clin. Invest. 14, 403 (1935)
- (55) Spühler, O.: Zur Pathophysiologie der Niere, H. Huber, Bern, 1946
- (56) Taylor, A. E. and Miller, C. W.: J. Biol. Chem. 18, 215 (1914)
- (57) Thannhauser, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, S. 208, Bergmann-Verlag, München, 1929
- (58) Tietze, K. und F. H. Schulz : Schweiz. Med. Wschr. 83, 34 (1953)

- (59) Tschopp, E. und E. Tschopp : *Helv. Chim. Acta* 15, 793 (1932)
- (60) Ullrich, K.J.: Mikropunktionsstudien über den Natrium-, Wasser- und Harnstoff-Transport in den einzelnen Tubulusabschnitten der Säugetierniere, in "Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen", herausgeg. von E. Wollheim, S. 17, Georg Thieme, Stuttgart, 1962
- (61) Volhard, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen, in *Handbuch der inneren Medizin*, 2. Aufl., Bd. 6, Julius Springer, Berlin, 1931
- (62) Volhard, F. und Th. Fahr : *Klinik, Pathologie und Atlas der Brightschen Nierenkrankheit*, Julius Springer, Berlin, 1913
- (63) Wetzels, E. und W. Herms : *Dtsch. med. Wschr.* 86, 514 (1961)
- (64) Wollheim, E.: *Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med.* 58, 211 (1952)
- (65) Wollheim, E.: *Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med.* 65, 284 (1959)

Für die freundliche Überlassung des Themas und
die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit
bin ich Herrn Prof. Dr. R. H e i n t z zu
Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 10. September 1932 wurde ich als erstes Kind meiner Eltern in Frankfurt am Main geboren. Ab Ostern 1938 besuchte ich dort die Bonifatius-Volksschule, ab 1942 die Liebig-Oberrealschule. Nachdem mein Vater im Krieg 1944 fiel, verzogen wir 1945 nach Petersberg bei Fulda, wo ich im Herbst desselben Jahres in die Quarta des Städtischen Realgymnasiums aufgenommen wurde. 1952 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab.

Im selben Jahr begann ich mein Studium an der Frankfurter Johann Wolfgang Goethe-Universität, zunächst für drei Semester an der philosophischen Fakultät mit den Fächern Germanistik, Soziologie und Philosophie. Im Winter 1953/54 wechselte ich auf die medizinische Fakultät über, wo ich im Frühjahr 1957 das Physikum und im Sommer 1960 das Staatsexamen ablegte. In der anschließenden Medizinalassistentenzeit war ich zunächst für 10 Monate an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main tätig. Meine chirurgische Ausbildung erhielt ich an den Krankenhäusern Rodalben/Pfalz und Fritzlar, meine geburtshilflich-gynäkologische an der Frauenklinik des Städtischen Krankenhauses Fulda. Dort verblieb ich nach meiner Approbation im Herbst 1962 für weitere 13 Monate als Assistenzarzt. Im November und Dezember 1963 arbeitete ich in einer Landpraxis als Vertreter, und seit dem 1. Januar 1964 bin ich als wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-Nervenklinik in Frankfurt am Main tätig.

Frankfurt am Main, den 15. Februar 1964

Artur Beinhauer

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer :

I. Philosophische Fakultät

Prof. Dr. M. Dittrich	Deutsche Philologie
Prof. Dr. M. Horkheimer	Philosophie und Soziologie
Prof. Dr. H. Keller	Kunstgeschichte
Prof. Dr. J. Kunz	Deutsche Philologie
Prof. Dr. K. May	Deutsche Philologie
Prof. Dr. H. Osthoff	Musikwissenschaft
Prof. Dr. J. Schwietering	Deutsche Philologie

II. Medizinische Fakultät

Prof. Dr. R. Altmann	Innere Medizin
Prof. Dr. W. Amelung	Innere Medizin
Prof. Dr. W. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. H. Betke	Hygiene und Arbeitsmedizin
Prof. Dr. H. Boenninghaus	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Prof. Dr. H. Cramer	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Prof. Dr. M. Czerny	Experimentalphysik
Prof. Dr. H. Fischer	Klinische Chemie
Prof. Dr. K. Felix	Vegetative Physiologie
Prof. Dr. H. Frick	Anatomie
Prof. Dr. R. Frowein	Psychiatrie und Neurologie
Prof. Dr. M. Gänßlen	Innere Medizin
Prof. Dr. O. Gans	Dermatologie
Prof. Dr. R. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. H. Giersberg	Zoologie
Prof. Dr. E. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. R. Heinecker	Innere Medizin
Prof. Dr. R. Heintz	Innere Medizin
Prof. Dr. K. Herzberg	Hygiene
Prof. Dr. H. Hildebrand	Innere Medizin
Prof. Dr. F. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. P. Holtz	Pharmakologie
Prof. Dr. H. Jantz	Psychiatrie und Neurologie
Prof. Dr. G. Kahlau	Pathologie
Prof. Dr. P. Kramp	Anthropologie
Prof. Dr. K. Kühne	Chirurgie
Prof. Dr. H. Lauche	Pathologie

Prof. Dr. K. Lennert
 Prof. Dr. H. Lewin
 Prof. Dr. W. Lieb
 Prof. Dr. R. Mittermaier
 Prof. Dr. H. Montfort
 Prof. Dr. H. Naujoks
 Prof. Dr. R. Ortmann
 Prof. Dr. B. Rajewsky
 Prof. Dr. J. von Reckow
 Prof. Dr. L. Róka
 Prof. Dr. P. Royen
 Prof. Dr. B. de Rudder
 Prof. Dr. H. Sandritter
 Priv. Doz. Dr. O. Schmith
 Prof. Dr. H. Schrade
 Prof. Dr. Schümann
 Prof. Dr. A. Schwenzer
 Prof. Dr. D. Starck
 Prof. Dr. G. Steigleder
 Prof. Dr. G. Taubmann
 Prof. Dr. R. Thiel
 Prof. Dr. E. Ungeheuer
 Prof. Dr. K. Wezler
 Prof. Dr. Th. Wieland
 Prof. Dr. K. Wiethold
 Prof. Dr. J. Zutt

Pathologie
 Geburtshilfe und Frauenheilkunde
 Augenheilkunde
 Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
 Botanik
 Geburtshilfe und Frauenheilkunde
 Anatomie
 Biophysik
 Zahnheilkunde
 vegetative Physiologie
 anorganische Chemie
 Kinderheilkunde
 Pathologie
 Sozialhygiene
 Innere Medizin
 Pharmakologie
 Geburtshilfe und Frauenheilkunde
 Anatomie
 Dermatologie
 Pharmakologie
 Augenheilkunde
 Chirurgie
 Physiologie
 organische Chemie
 Gerichtsmedizin
 Psychiatrie und Neurologie

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Zur Differentialdiagnose renaler und extrarenaler Azotämien
durch blutchemische Untersuchungen"

in der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main unter Leitung von Prof. Dr. F. Hoff mit Unterstützung durch Prof. Dr. R. Heintz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 15. Februar 1964

Artur Beinhauer

